

PERKUTANE RESORPTION ÄTHERISCHER ÖLE
MIT UND OHNE
ZUSATZ VON NICOTINSÄUREESTERN

Robert Schalter

*Diss
München
1925*

Aus dem Institut für medizinische Balneologie und
Klimatologie der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. H. Drexel

PERKUTANE RESORPTION ÄTHERISCHER ÖLE

MIT UND OHNE

ZUSATZ VON NICOTINSÄUREESTERN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

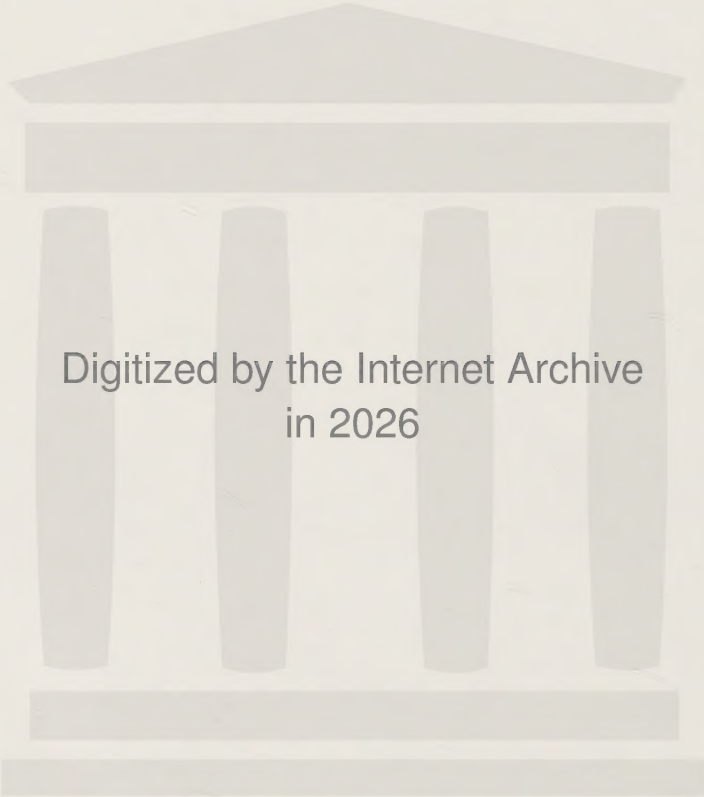
vorgelegt von

Robert Schalter

aus

München

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Drexel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. J. Kleinschmidt

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	1
2. <u>LITERATURÜBERSICHT</u>	3
2.1 Wirkungsmöglichkeiten von pflanzlichen Badezusätzen in der Balneologie	3
2.1.1 Allgemeine Bedeutung und unspezifische Wirkung des Kräuterbades	3
2.1.2 Lokale Wirkung eines Warmbades mit und ohne phytotherapeutische Badezusätze	5
2.1.3 Spezifische Wirkung des Kräuterbades	7
2.2 Perkutane Wirkstoffaufnahme	8
2.2.1 Definition	8
2.2.2 Aufbau der Haut	8
2.2.3 Faktoren, die die perkutane Resorption beeinflussen	10
2.2.3.1 Das Stratum corneum und das Stratum lucidum	10
2.2.3.2 Die Schichtdicke	11
2.2.3.3 Polarität	11
2.2.3.4 Die Rolle der Hautanhangsgebilde	11
2.2.3.5 Transzelluläre oder interzelluläre Diffusion	12
2.2.3.6 Aktiver Transport oder passive Diffusion	12
2.2.3.7 Die Bedeutung der Dermis und ihr Kapillarsystem	13
2.2.3.8 Konzentration	14
2.2.3.9 Temperatur	14
2.2.3.10 pH-Wert	15
2.2.3.11 Wasser-/Lipidlöslichkeit	15
2.2.3.12 Vehikel	16
2.3 Das ätherische Fichtennadelöl	18
2.3.1 Vorkommen, Herstellung und Zusammensetzung	18
2.3.2 Die medizinische Bedeutung	19

	Seite
2.4	Chemische Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung der Terpene α -Pinen, β -Pinen, Cineol, Limonen (Dipen- ten), Campher und Borneol als Wirkstoffe vieler ätherischer Öle 20
2.5	Chemische Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung der Hyperämika Benzylnicotinat und Methylnicotinat 26
2.6	Nachweismethoden perkutan resorbierter Substanzen 29
2.6.1	Nachweismethode aufgrund eines pharmako- logischen oder toxischen Effektes 29
2.6.2	Die Differenzmethode 29
2.6.3	Die Isotopenmethode 29
2.6.4	Die Gas-Flüssig-Chromatographie 30
3.	<u>MATERIAL UND METHODIK</u> 32
3.1	Auswahl der Versuchspersonen und Blut- nahmen 32
3.2	Angaben über den Badezusatz Pernionin® Vollbad 32
3.3	Badeversuche zur quantitativen Bestimmung der resorbierten Terpene im Blut mit und ohne Zusatz von Nicotinsäureestern 34
3.3.1	Versuchsanordnung 34
3.3.2	Versuchsablauf 34
3.4	Methodik der gaschromatographischen Aus- wertung 35
3.4.1	Die quantitative Bestimmung von α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher, Borneol im Vollblut 36
3.4.2	Quantitative Auswertung der gaschroma- tographischen Analyse 39
4.	<u>DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE</u> 41
4.1	Angaben über die Konzentrationen der Substanzen im Badewasser 41
4.2	Tabellarische Zusammenstellung der Blut- konzentrationswerte der einzelnen Monoter- pene nach einem 20minütigen Vollbad 43

	Seite
4.3	Verlauf der Konzentrations - Zeit - Kurven einiger ausgewählter Monoterpene im Blut 50
4.4	Berechnung der Halbwertszeit und fiktiven Anfangskonzentrationen der Substanzen α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher, Borneol mit Hilfe eines Computerprogrammes 54
4.4.1	Theoretische Grundlagen der Exponential Kurvenanpassung 54
4.4.2	Das Computerprogramm 57
4.4.3	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse 59
4.4.4	Graphische Darstellung des Blutspiegelver- laufs der Terpene 66
4.5	Der Verlauf des Blutdruckes während einiger Badeversuche 73
4.6	Gegenüberstellung der Halbwertszeiten der einzelnen Terpene aus den Versuchen mit und ohne Nicotinsäureesterzusatz 76
4.7	Gegenüberstellung der fiktiven Anfangskon- zentration im Blut der einzelnen Terpene aus den Versuchen mit und ohne Nicotin- säureesterzusatz 78
4.8	Bestimmung der resorbierten Substanzmengen an Monoterpen im Vergleich zu Wasser 81
5.	<u>DISKUSSION</u> 83
5.1	Zuverlässigkeit der Ergebnisse 83
5.1.1	Genauigkeit der Bestimmungsmethode 83
5.1.2	Fehlermöglichkeit bei der Analyse der Blut- proben 83
5.1.3	Einfluß des Hautzustandes auf die Terpen- resorption 84
5.1.4	Beeinflussung der perkutanen Resorptions- ergebnisse durch zusätzliche inhalative Wirkstoffaufnahme 84
5.2	Wertung der Ergebnisse im Hinblick auf die Fragestellung 85
5.2.1	Therapeutische und pharmakologische Wirkung ätherischer Öle in Badezusätzen 85

IV

	Seite
5.2.2 Bestimmung der resorbierten Substanzmengen an Monoterpenen unter Berücksichtigung möglicher Verteilungsräume	87
5.2.3 Bestimmung der Resorptionszahl	89
5.2.4 Einfluß von Methylnicotinat und Benzyl- nicotinat auf die Terpenresorption	92
5.2.5 Einfluß von Methylnicotinat und Benzyl- nicotinat auf die Halbwertszeit im Blut der einzelnen Terpene	93
5.2.6 Das Verhalten des Blutdruckes nach Riva Rocci	93
6. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	95
7. <u>LITERATUR</u>	96

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

"Es leuchtet ein, daß in einem jeden Krankheitsfalle verschiedene Wasseranwendungen vorkommen müssen, ferner, daß nicht der kranke Körperteil allein in Behandlung kommt, sondern stets der ganze Körper."

Sebastian Kneipp: "Meine Wasserkur", 1886 (zit. n. 44)

Die KNEIPP'sche Hydrotherapie zeichnet sich durch außerordentliche Variabilität aus; sie verfügt über weit mehr als einhundert verschiedene Formen der Wasseranwendung von sehr unterschiedlicher Intensität. Die Verabreichung der hydrotherapeutischen Anwendung erfolgt in Form von Güssen, Teil- und Vollbädern, Wickeln aller Art, Packungen usw. Die hyperthermen Maßnahmen, in erster Linie Bäder, werden meist mit Zusatz von Kräuterextrakten angewandt.

Ein großer Teil der heutigen Menschen der modernen Konsumgesellschaft und hochtechnisierten Welt sehnt sich wieder mehr und mehr nach naturgemäßer Lebensweise. Diesem Bedürfnis entsprechend, hat die Phytotherapie Eingang in die wissenschaftliche Medizin gefunden. Ein Phytotherapeutikum ist ein Arzneimittel pflanzlicher Herkunft, das die Wirkstoffe nicht in reiner, isolierter Form wie ein Chemotherapeutikum, sondern zusammen mit anderen natürlichen Begleitstoffen enthält. Diese "Naturarzneien" haben eine am Menschen nachweisbare, meist aber keine signifikant akute Wirkung. Eine direkte oder indirekte Gefährdung der Gesundheit ist in der Regel nicht zu befürchten.

Aus der Vielzahl der käuflichen, phytotherapeutischen Badezusätze untersuchten wir das Pernionin®-Vollbad.*) Die vorliegende Arbeit soll Aufschluß darüber geben, welche Mengen

*) Firma Krewel Werke, Eitorf

an Terpenen aus diesem medizinischen Fichtennadelölbad perkutan resorbiert werden. Von besonderem Interesse war der Einfluß von Nicotinaten auf die Resorption der Terpene, auf die Halbwertszeiten im Blut, und auf den Blutdruck der Versuchspersonen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Wirkungsmöglichkeiten von pflanzlichen Badezusätzen in der Balneologie

2.1.1 Allgemeine Bedeutung und unspezifische Wirkung des Kräuterbades

Das Kräuterbad erfreut sich in der Volksmedizin seit langem großer Beliebtheit als Hausmittel bei Erschöpfungs- und Erregungszuständen, mangelnder Abwehrkraft, grippalen Infekten und rheumatischen Beschwerden.

In der hydrotherapeutischen Kurbehandlung nach FEY und LAMPERT (33) hat das Kräuterteil- und Kräutervollbad, besonders das Fichtennadel- und Heublumenbad, seinen festen Platz. In Kombination mit der systematischen Anwendung der Warm- und Wechselreize führt das Kräuterbad durch eine weitgehende physische und psychische Entspannung der Badeperson zu einer Verstärkung der anschließenden Reiztherapie (KAISER, 44).

Verschiedene Firmen bieten heute Badezusätze auf pflanzlicher Basis für die häusliche Badekur an (nach KAISER, 44):

- Herbatherme, gepreßte Qualitätsdrogen, bei denen die verschiedenen Arzneipflanzen im Naturzustand belassen sind,
- Aquasane, Standard-Arzneibäder mit stets gleichem Wirkstoffgehalt,
- Schaumextrakte, die zur einen Hälfte aus Naturextrakten und zur anderen Hälfte aus Aromaschaumbad bestehen,
- Badesalze, die neben einer Wirkung ätherischer Öle über eine schwache Solewirkung verfügen,

- Ölbäder, deren ätherische Öle durch Emulgatoren wasserlöslich gemacht sind.

Die Badezusätze zeichnen sich durch eine entsprechende Duftnote, eine leichte Farbgebung und Schaumbildung des Badewassers aus, was vom Badenden als sehr angenehm empfunden wird. Dieses psychische Wohlbefinden kann durch suggestive Stimulierung den gewünschten Kurerfolg positiv beeinflussen.

Nach MÜLLER-LIMMROTH (63) beeinflussen hydrotherapeutische Maßnahmen das limbische System auf dem Weg der peripheren Sinnesreizung. Kutane und besonders olfaktorische Reize stimulieren die *Formatio reticularis*. Die sensorischen Afferenzen bewirken eine Pegelanhebung in diesem System, wodurch Wachheit und Aufmerksamkeit erhöht werden. Die *Formatio reticularis* ihrerseits steht in Verbindung zum Hypothalamus, der vegetativen Steuerungszentrale, zum limbischen System, das die Affekt- und Stimmungslage beeinflusst, und zum motorischen System, das mit all den genannten Systemen korreliert ist. Hieraus resultieren reflektorische Veränderungen des Muskeltonus und eine nachhaltige Beeinflussung der kortikalen Reaktionsfähigkeit.

MÜLLER-LIMMROTH (63) vermutet daher, daß hydrotherapeutische Maßnahmen mit Badezusätzen möglicherweise eine rein olfaktorisch verursachte Umstellung zentralnervöser Strukturen bewirken. Bei der in der Balneotherapie üblichen Reizdosierung können vegetative Störungen korrigiert, psychische Stimmungslagen verändert und muskuläre Spannungen vermindert werden.

2.1.2 Lokale Wirkung eines Warmbades mit und ohne phytotherapeutische Badezusätze

Nach GILLERT (36) steht die Reizung der Haut im Vordergrund der lokalen Wirkung eines Kräuterbadezusatzes. Gemeinsam mit der wärmebedingten Dilatation der Hautgefäße bewirkt die durch Irritation induzierte Hyperämisierung eine Permeabilitätserhöhung der Haut und der Hautgefäße für die Wirkstoffe des Badezusatzes (STÜTTGEN, 79).

Die lokale Wärmewirkung beschleunigt die im peripheren Stoffwechsel ablaufenden Reaktionen (PRATZEL, 65, 67). Vor allem der Kohlehydratstoffwechsel ist hiervon besonders betroffen. PRATZEL (67) gelang der Nachweis von Wirkungen auf den Epidermis-Proteinstoffwechsel durch Elektrolyte (z. B. Mg^{++}) und Schaumbadezusätze (Badedas®).

DREXEL (27) spricht von einem gewissen Spüleffekt beim Bad, der einen allgemeinen Stoffwechselprozeß und eine Elimination von Substanzen aus der Haut bewirken kann. Mechanische und thermische Faktoren kommen nach DREXEL (26) bei hydrotherapeutischen Maßnahmen zur Wirkung.

Bedingt durch den hydrostatischen Druck kommt es beim Eintauchen ins Bad zu einer Umfangsabnahme des Körpers. Im Vollbad verringert sich nach Angaben von KAISER (44) der Bauchumfang - individuell und geschlechtsspezifisch unterschiedlich - um etwa 2,5 bis 6,5 Zentimeter. Dies bedingt eine Blutvolumenverschiebung innerhalb des Niederdrucksystems in den thorakalen Bereich mit Entstehung des sogenannten "Badeherzens" mit Prallfüllungssymptomen, welche röntgenkymographisch nachweisbar sind. Ebenso resultiert ein Druckanstieg in der Arteria pulmonalis und der Aorta. Bei jungen Menschen verändert sich unter der hydrostatischen Druckeinwirkung die

Pulswellengeschwindigkeit (Gefäßreaktion), während bei alten Menschen der Blutdruck und die Blutdruckamplitude ansteigen (Herzreaktion). Durch thermische Faktoren wird ein zweiter Wirkungsmechanismus auf Herz und Kreislauf ausgelöst. In warmen und heißen Bädern kommt es zu einem Anstieg der Pulsfrequenz und des Schlagvolumens. Der diastolische Blutdruck fällt aufgrund einer peripheren Widerstandsverringering des Kreislaufsystems.

Ein in der Temperatur ansteigendes Teilbad erhöht die Durchblutung in der Peripherie. Diese hyperämisierende Wirkung ist der von peroral oder parenteral gegebenen Medikamenten überlegen, soweit sie nicht intraarteriell appliziert werden (DREXEL, 26).

Teils thermische, teils hydrostatische Effekte bewirken beim Eintauchen in das Bad und Wiederauftauchen eindeutige Verschiebungen der Atemruhelage und Atemtiefe (DIRNAGL, 24).

Untersuchungen von EMMANQUEL (31), DREXEL und DIRNAGL (28), PRATZEL (66) über Imbibition, Lokalisation und Konzentration von anorganischen Badeinhaltsstoffen in der Haut zeigen, daß sich - nach der durch das Badewasser hervorgerufenen Auflockerung der obersten Zellschichten - vorwiegend im oberen Corneumdrittel ein Depot von Wasser und gelöster Substanz ausbildet. Die Deposition chemischer Badezusätze einerseits und die Elution körpereigener Substanzen andererseits, und die damit verbundene Umlagerung innerhalb des gesamten Hautorgans lassen auf lokale Stoffwechsel und Hauttonusänderungen schließen (GILLERT, 36). Neben den lokalen Einflüssen ist das Hautdepot vor allem als Speicher für die Nachresorption von Bedeutung.

2.1.3 Spezifische Wirkung des Kräuterbades

Neben der nachgewiesenen lokalen Wirkung und der peripheren Reizwirkung auf das Zentralnervensystem, spielt auch die Resorption der einzelnen Badeinhaltsstoffe durch die Haut in das Blut- und Lymphgefäßsystem des Körpers eine große Rolle. Untersuchungen von RÖMMELT (71) zeigten, daß in etwa die gleiche Menge ätherischer Öle nach einem Vollbad in der Blutbahn nachgewiesen werden kann, wie nach Einnahme terpenhaltiger Pharmaka. Somit kann u. U. auch durch ein Vollbad die für einen therapeutischen Effekt erforderliche Grenzkonzentration erreicht werden.

Untersuchungen von DENGJEL (22) mit einem Melissen-Ölbad und von HOLZHAUSER (41) mit einem Rosmarin-Ölbad zeigten einen eindeutigen Anstieg des Atem-Zeit-Volumens nach einem 30- bzw. 20minütigen Vollbad. Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidabgabe erhöhten sich ebenfalls im Vergleich zu Badeversuchen ohne phytotherapeutischen Zusatz. Die statistisch signifikanten Erhöhungen lagen zu einem Zeitpunkt vor, zu dem auch die intravenösen Maximalkonzentrationen der Terpene erreicht waren (ca. 15 - 20 Minuten nach Badeende).

2.2 Die perkutane Wirkstoffaufnahme

2.2.1 Definition

Unter perkutaner Absorption versteht man nach ROTHMAN (74) das Eindringen von Substanzen in die Haut und durch die Haut in den Blutstrom bzw. ergänzend nach WAHLBERG (85) auch in die Lymphgefäße (vgl. auch STÜTTGEN, 79). Bei oberflächlicher Behandlung von Hautkrankheiten beispielsweise, ist das Eindringen der Wirksubstanz in die Haut wünschenswert, wohingegen die perkutane Absorption mit möglichen systemischen Auswirkungen als Nebeneffekt betrachtet wird.

2.2.2 Aufbau der Haut

Vor weiteren Ausführungen über die perkutane Wirkstoffaufnahme sei kurz an den anatomischen Aufbau der menschlichen Haut erinnert (Abb. 1). Makroskopisch läßt sich die Haut in drei Schichten gliedern:

- Epidermis (Oberhaut)
- Dermis (Lederhaut oder Corium)
- Subcutis (Unterhautfettgewebe)

Epidermis und Dermis werden zusammen auch als Cutis bezeichnet. Die Epidermis läßt sich mikroskopisch von außen nach innen weiter differenzieren:

- Stratum corneum (Hornschicht)
 - Stratum corneum disjunctum
 - Stratum corneum conjunctum
- Hornbildungsschicht
 - Stratum lucidum
 - Stratum granulosum
- Regenerationsschicht (Stratum germinativum)
 - Stratum spinosum (Stachelzellschicht)
 - Stratum basale (Basalzellschicht)

Die Dermis besteht aus einem dichten Kollagenfasergeflecht, durchsetzt von elastischen Netzen, das der Haut Reißfestigkeit und reversible Verformbarkeit verleiht. Im Corium liegen Blut- und Lymphgefäße, Nervenendigungen, Bindegewebs- und Abwehrzellen, sowie die Wurzeln der Terminalhaare und Hautdrüsen (LEONHARDT, 53).



Abb. 1 Mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel (Fingerbeere)
Schichten: 1 = Stratum basale, 2 = Stratum spinosum (Stratum basale + spinosum = Stratum germinativum), 3 = Stratum granulosum, 4 = Stratum lucidum, 5 = Stratum corneum. Das darunter gelegene blutgefäßführende Bindegewebe bildet Papillen (Verzahnung). Vergr. etwa 300fach.

Abb. 1

Querschnitt durch die Epidermis
(nach LEONHARDT 1977)

2.2.3 Abhängigkeit der perkutanen Resorption

2.2.3.1 Das Stratum corneum und Stratum lucidum

Die Hauptbarriere bei der perkutanen Resorption ist das Stratum corneum (47), (76), eine dünne Membranschicht (beim Menschen ca. 10 - 15 μm dick, bzw. bis zu 600 μm an Handballen und Fußsohlen), die mechanischen und chemischen Einflüssen gut standhält (KLIGMAN, 47). Die Bedeutung dieser Schicht als Barriere erkannte BLANK 1953 (11), (SCHEUPLEIN, 76). Er untersuchte unter standardisierten Versuchsbedingungen durch Stripping der Hornschicht die Wasserverlustrate und fand eine sechzehnfache Erhöhung auf $8 \text{ mg cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$ nach vollständiger Entfernung des Stratum corneum. Es zeigte sich, daß dabei die Entfernung der äußeren Schichten im Vergleich zu den tieferliegenden Schichten weniger Einfluß auf die Erhöhung der Wasserverlustrate hat, woraus gefolgert wird, daß die Hauptbarriere mehr im Bereich des Stratum lucidum liegt.

Das Stratum lucidum ist eine genauso wirkungsvolle Barriere gegen das Eindringen von äußerlich applizierten Substanzen. BLANK, GRIESEMER und GOULD (12) untersuchten die perkutane Absorption des Insektizids Sarin. Die Absorption von Sarin nach sechs Abrissen unterschied sich nicht von Kontrollversuchen, jedoch fand man nach zwölf Abrissen eine hundertfache Erhöhung. Eine Schädigung der Hornhautschicht liegt auch dann vor, wenn keratolytische Externa wie Salicylsäure oder DMSO in hoher Konzentration als Wirkstoffträger zur Anwendung kommen (PRATZEL, 68). Eine Vorbehandlung durch Detergentien und Seifen führt ebenfalls zu einer Läsion des Stratum corneum und zu erhöhter Permeation (BETTLEY, 9, 10), bzw. zu einer Depositionssteigerung und erhöhter Nachresorption, (DIRNAGL und DREXEL, 28).

Versuche von MALTOLSTY, DOWNES und SWEENEY (58) zeigten, daß ferner die Fett- und Proteinbestandteile des Stratum corneum für die Barriereigenschaften bedeutsam sind. Ein Herauslösen dieser Substanzen hatte z. B. eine erhöhte Wasserpermeabilität der Haut zur Folge.

2.2.3.2 Die Schichtdicke

Wie zu erwarten, ist das Stratum corneum umso undurchlässiger, je dicker es ist. MARZULLI (59), BLANK und SCHEUPLEIN (15), McCREESH (38) zeigten in zahlreichen in-vitro-Versuchen für eine Vielzahl von Flüssigkeiten, daß die absorbierte Substanzmenge sich umgekehrt zur Schichtdicke der Epidermis verhält.

2.2.3.3 Polarität

Polare und nicht polare Substanzen diffundieren durch das Stratum corneum auf verschiedene Weise (BLANK und SCHEUPLEIN, 17). Unpolare Substanzen lösen sich in der Lipidmatrix und diffundieren durch die Lipidmatrix zwischen den Proteinfilamenten, wohingegen polare Moleküle eine Passage durch an Elektrolyte in der Haut gebundenes ("immobilized") Wasser finden.

2.2.3.4 Die Rolle der Hautanhangsgebilde

Die Stratum-corneum-Barriere ist durch die Ausführungsgänge zahlreicher Talg- und Schweißdrüsen und durch Haarfollikel unterbrochen. Für die perkutane Resorption spielen diese Hautanhangsgebilde eine wichtige Rolle. DIRNAGL und DREXEL (28) sowie KLEINSCHMIDT (46) fanden bei stark behaarten Versuchstieren im Vergleich zum Menschen größere Resorptionszahlen. Dies berechtigt zu der Annahme, daß eine transfollikuläre Resorption dominieren könnte. Wie TREGGAR (zit n. PRATZEL, 66) aufzeigte, lassen sich die Resorptionszahlen der einzelnen

Spezies, die sich auf einen Quadratzentimeter Hautoberfläche beziehen, durch Hinzurechnen der Oberfläche der trichterförmigen Follikelvertiefungen erklären.

SCHEUPLEIN (77) ist der Ansicht, daß die transglanduläre und transfollikuläre "shunt diffusion" während der initialen, vorübergehenden Diffusionsphase (eine Stunde nach Applikation) überwiegt. Bei "steady state" Bedingungen dominiert die Diffusion durch das unversehrte, intakte Stratum corneum.

Für Moleküle, die relativ leicht durch das Stratum corneum treten können (z. B. Wasser), spielt die "shunt diffusion" keine quantitative Rolle, sondern ist nur bis Erreichen der "steady state" Bedingungen erwähnenswert. Für polare Steroide sind die Hautanhangsgebilde wahrscheinlich die Hauptpermeationswege. VAN KOTEN und MALI (48) zeigten bei in-vitro-Ver suchen an menschlicher Leichenhaut, daß 70 % durch Schweißdrüsengänge und Drüsen aufgenommen werden.

2.2.3.5 Transzelluläre oder interzelluläre Diffusion

TREGGAR (82) und MIDDLETON (61) fanden, daß die Diffusion über einen interzellulären Weg abläuft. BLANK et al. (16) diskutierten für polare, niedermolekulare Elektrolyte eine transzelluläre Route während der "steady state" Diffusionsphase.

2.2.3.6 Aktiver Transport oder passive Diffusion / FICK'sches Gesetz

ALBERY, GUY und HADGRAFT (2) nehmen an, daß Stoffe passiv durch die Haut diffundieren, gemäß dem zweiten FICK'schen Gesetz, es sei denn, sie reagieren mit der Hautoberfläche. Einen aktiven Transport, ähnlich wie bei der Froschhaut, vermutet TREGGAR (82) für Wasser und Natriumionen bei der Brusthaut.

2.2.3.7 Die Bedeutung der Dermis und ihr Kapillarsystem

Relativ unbekannt ist noch, was nach Durchdringung des Stratum corneum, der Hauptbarriere, passiert. Abhängig von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der penetrierenden Substanz, wird die Existenz von Grenzsichten am Übergang Dermis / Epidermis und in den Blutgefäßwänden in Erwägung gezogen. BLANK et al. (17) fanden für Methanol und Octanol eine höhere Beweglichkeit durch die Dermis im Vergleich zum Stratum corneum. Der Wasserstrom durch eine 200 μm dicke Dermissschicht ist nach BLANK (17) ungefähr tausendmal größer als durch eine 40 μm dicke Stratum corneum Schicht. Bei verletzter Haut oder nach Entfernen des Stratum corneum durch Stripping (s. o.) oder Iontophorese (WAHLBERG, 84) ist der Stoffdurchtritt beträchtlich größer und der geschwindigkeitsbestimmende Faktor dürfte dann die Transportkapazität der Blut- und Lymphgefäße sein.

MALKINSON und KIRSCHENBAUM (57) berichteten, daß verschiedene Corticosteroide ungefähr gleich schnell penetrieren, der bessere therapeutische Effekt dieser modernen Präparate jedoch auf eine erhöhte Vasokonstriktion, einen verlangsamten Abtransport und damit auf die Bildung eines Hautdepots zurückzuführen ist. Bei Corticosteroiden ist der Verbleib am Anwendungsort wünschenswert.

Die Bedeutung des Kapillarsystems der Haut (Dermis) bei der perkutanen Resorption erkannten ALBERY, GUY, HADGRAFT 1982 (2) anhand von Studien über die Aufnahme von verschiedenen Nicotinsäureestern aus kreisförmigen Pflastern. Die Werte für die Diffusionskoeffizienten und die Triggerkonzentrationen für ein sichtbares Erythem stimmen gut mit früheren Arbeiten überein. Die flächige Ausbreitung des Erythems ist eine Funktion der Zeit und läßt sich mathematisch mit einer Radialdiffusionsgleichung ausdrücken. Der gefundene Diffusions-

koeffizient jedoch ist etwa tausendmal größer als der für die molekulare Diffusion erwartete Wert. Zur Erklärung geben die Autoren ein komplexes, physikalisch-mathematisches Modell an, in welchem der radiale Stofftransport durch Aufnahme in die Kapillaren vonstatten geht. Vernünftige Werte für die Durchtrittsrate, die die Aufnahme in die Kapillaren beschreibt, und für die geometrischen Abmessungen der Kapillaren ergeben sich hierbei, und sprechen für die Richtigkeit dieses Modells.

2.2.3.8 Konzentration

Eine direkte Proportionalität der Permeationsabhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich besteht nach DIRNAGL und DREXEL (25). Diese wird nach oben durch die maximale Membrankonzentration (Sättigung) an der Barriere des Stratum corneum conjunctum begrenzt (PRATZEL, 66). Die meisten Substanzen folgen dieser Dosis-Wirkungs-Beziehung, nicht jedoch proteinfällende Stoffe, wie Alkohole, die ab einer bestimmten Konzentration nicht mehr stärker resorbiert werden (BLANK, SCHEUPLEIN, 14, 15).

2.2.3.9 Temperatur

Die Temperatur kann ebenfalls ein die Resorption beeinflussender Parameter sein. BROWN und SCOTT (18) berichteten von einer erhöhten Absorption von Methylsalicylat aufgrund einer Erhöhung der Hauttemperatur. FRITSCH und STOUGHTON (34) fanden 1963 eine Erhöhung der Äthylsalicylsäureabsorption durch die menschliche Haut um den Faktor acht bei einer Veränderung der Hauttemperatur auf 40°C gegenüber einer Hauttemperatur von 10°C (in-vitro-Versuche).

BLANK, SCHEUPLEIN und MAC FARLANE (16) bestimmten ebenfalls bei in-vitro-Versuchen die Permeabilitätskonstanten verschiedener Alkohole ($C_2 - C_8$). Im Temperaturintervall $10^\circ C$ bis $50^\circ C$ vergrößerte sich der Hautdurchtritt im Mittel um den Faktor zehn. Eine fünffach höhere Absorptionsrate von Salicylsäure und Carbinoxamin fanden ARITA, HORI et al. (5) bei der Bauchhaut von Meerschweinchen im Bereich von $20^\circ C - 38^\circ C$ (in vivo Versuche). DIRNAGL und DREXEL (28) geben Resorptionsänderungen von 20 - 30 % innerhalb der üblichen Temperaturspanne des Badewassers an.

2.2.3.10 pH Wert

Der pH Wert beeinflusst die perkutane Absorption vor allem dadurch, daß er über die Ionisation eines Moleküls entscheidet. In vivo Studien von ARITA, HORI et al. (5) zeigten, daß eine Verschiebung des Haut-pH vom Neutralpunkt aus, sowohl in basischer, als auch in saurer Richtung, zu einer Resorptionserhöhung führte. Die geringere Absorption bei pH 7 wird der höheren Ionisation zugeschrieben als dies bei saureren oder alkalischeren Werten - je nach Substanz - der Fall ist. Bei extremen pH Werten (sauer/basisch) werden alle Substanzen stärker resorbiert, da eine irreversible Zerstörung des Keratins im Stratum corneum erfolgt.

2.2.3.11 Wasser-/Lipidlöslichkeit

BLANK (13) berichtet 1964, daß Methanol und Äthanol von der Haut in gleichem Maße resorbiert werden wie Wasser, Propanol 1,4 mal mehr und Octanol bereits 52 mal mehr. Dies gilt im Bereich 0,1 bis 0,4 M in wässriger Lösung, nicht mehr jedoch bei höheren Konzentrationen, da durch die Zerstörung des

Stratum corneum diese Barriere aufgehoben wird (17). Es wurde bereits damals vermutet, daß die Lipidlöslichkeit einen für die Resorption entscheidenden Faktor darstellt (SCHEUPLEIN, 76, STÜTTGEN, 79).

CLENNENNING (20), STOUGHTON, MARZULLI und BROWN (60) fanden zwei Jahre später, daß nicht die Lipidlöslichkeit alleine, sondern der Quotient Wasserlöslichkeit / Fettlöslichkeit für die perkutane Resorption entscheidend ist, d. h. die Resorption am größten bei den Substanzen ist, die neben einer guten Fettlöslichkeit auch noch eine ausreichende Wasserlöslichkeit besitzen.

Nach DREXEL und DIRNAGL (29) sind Substanzen, die nicht ionogen sind und sowohl hydrophile wie lipophile Eigenschaften besitzen, gut resorbierbar. Untersuchungen von RÖMMELT (72) über die Resorption von Terpenen aus Badezusätzen ergaben, daß die Hautgängigkeit einiger Bestandteile ätherischer Öle bis zu 100 mal größer als die des Wassers und ca. 10000 mal größer als die der Natrium- und Chlorid-Ionen ist.

2.2.3.12 Vehikel

In der Literatur gibt es keine eindeutige Definition für ein Vehikel. Manche Autoren betonen den Verdünnungsfaktor in ihren Definitionen, d. h. daß das aktive Medikament, um eine geeignete Konzentration und Darreichungsform zu erreichen, im Vehikel gelöst, oder fein verteilt als Dispersion vorliegen muß (DORLAND, SARKANY, SOLLMANN, WEBSTER, zitiert nach WAHLBERG, 85). Andere Autoren (BLANK, zit. n. WAHLBERG, 85) sehen das Charakteristikum in seiner Transportfunktion, d. h. als inaktive Trägersubstanz erleichtert ein Vehikel die Permeation des aktiven Pharmakons durch die Haut.

Wasser ist das einfachste Vehikel, vor allem für Elektrolyte. Seine Bedeutung für die Absorption wurde in Versuchen an Meerschweinchen gezeigt (WAHLBERG, 83). Gleiche Mengen Quecksilberchlorid (HgCl_2), als Kristalle und als wässrige Lösung, wurden oberflächlich appliziert. Im ersten Fall lag die Letalität der Versuchstiere bei 0 %, im zweiten Fall jedoch bei 45 % (WAHLBERG, 83).

Für eine Reihe organischer Substanzen ist Dimethylsulfoxid (DMSO) ein oft verwendetes Lösungsmittel und Vehikel (STOUGHTON und FRITSCH, 78). Die resorptionsfördernde Wirkung von DMSO in höheren Konzentrationen kommt wahrscheinlich durch die Extraktion von Lipoproteinen aus dem Stratum corneum und damit aufgrund einer Schädigung der Epidermisstruktur zustande (ALLENBY, 3, MONTES et al., 62).

BAKER (8) schreibt die Wirkung von DMSO seinen hygroskopischen Eigenschaften zu, d. h. die erhöhte Permeabilität kommt durch eine Erhöhung des Wassergehaltes des Stratum corneum zustande.

2.3 Das ätherische Fichtennadelöl

2.3.1 Vorkommen, Herstellung und Zusammensetzung

Sibirisches Fichtennadelöl (*Oleum abies sibiricae*) ist ein farbloses, nach Fichtennadeln riechendes Öl, das im Frühjahr und Sommer aus den Nadeln und jungen Zweigspitzen der nordostrussischen, sibirischen Edeltanne (*Abies sibirica*) durch Destillation mit einer Ausbeute von 0,8 bis 1,25 % gewonnen wird. Die spezifische Dichte beträgt 0,905 bis $0,925 \cdot 10^3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$. Das Öl ist im Verhältnis 1:1 mit 90 %igem Alkohol mischbar. Die Bestandteile nach RÖMPP (73) sind:

29 bis 41 %	Bornylacetat
10 %	Camphen
3 bis 4 %	Santen
5,4 %	Phellandren und Dipenten
	α -Pinen und β -Pinen in Spuren

Die gewöhnlichen, in Mitteleuropa gewonnenen Fichtennadelöle werden durch Wasserdampfdestillation aus den frischen Nadeln, Zweigen oder einjährigen Fruchtzapfen von Tannen, Fichten, Kiefern und Lärchen gewonnen. Hierher gehört z. B. das Edeltannenöl, das Edeltannenzapfenöl, das Latschenkieferöl und das Kiefernadelöl.

Die Fichtennadelöle sind im Wasser schwer löslich; jedoch durch Zusatz von Emulgatoren lassen sich helle, wässrige Emulsionen herstellen, aus denen sich das Öl nur langsam abscheidet.

Aufgrund seines angenehmen Geruches wird Fichtennadelöl gerne als Duftstoff und Lösungsmittel in der Parfümerie-, Kosmetik- und Seifenindustrie verwendet.

2.3.2 Medizinische Bedeutung

Wegen des Gehaltes an Terpenen, die leicht in Mikroorganismen eindringen können, besitzt das Fichtennadelöl eine geringe antiseptische Wirkung. Bei einem deutlichen Gehalt an α -Pinen und β -Pinen kommen auch expectorationsfördernde und spasmolytische Eigenschaften zum Tragen (Latschenkiefernöl, HAUSCHILD, 40).

Lokal wirkt Fichtennadelöl als Hautreizstoff, indem es die Haut erwärmt und hyperämisiert. Reflektorisch wird die Magensaftproduktion angeregt.

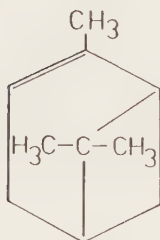
Sein positiver Einfluß auf rheumatische und neuralgische Beschwerden sowie bei physischer und psychischer Abgespanntheit ist seit langem bekannt (49).

2.4 Chemische Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung der Terpene α -Pinen, β -Pinen, Cineol, Limonen (Dipenten), Campher und Borneol als Bestandteile vieler ätherischer Öle

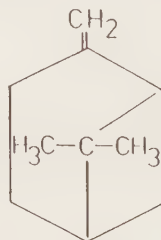
Terpene sind Kohlenwasserstoffe, die als Hauptbestandteil in vielen Pflanzenölen enthalten sind. Ihre Zusammensetzung entspricht einem Vielfachen von C_5H_8 der Formel des Isoprens. Die eigentlichen Terpene (Monoterpene) haben die Formel $C_{10}H_{16}$, die Sesquiterpene $C_{15}H_{24}$, die Dipertene $C_{20}H_{32}$, und die noch höheren molekularen Polyterpene $(C_5H_8)_n$. Die Terpene sind es, die für den angenehmen, charakteristischen Duft vieler Blumen, Sträucher, Gewürze und Früchte verantwortlich sind.

Die häufigsten Vertreter der natürlichen Terpenkohlenwasserstoffe sind die Pinene. Meist liegen sie als Gemische unterschiedlicher Fraktion der strukturisomeren Formen α -Pinen und β -Pinen vor.

α -Pinen $C_{10}H_{16}$



β -Pinen $C_{10}H_{16}$



Molekulargewicht 136,23

Siedepunkt 156°C

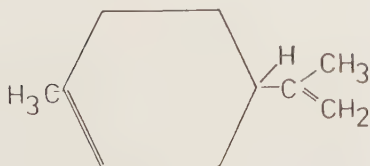
Dichte $0,858 \cdot 10^3 \cdot \text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$

α -Pinen, Hauptbestandteil des Terpentin- und Latschenkiefer-öls (40) kommt sowohl inaktiv als auch in den beiden optisch aktiven d- und l-Formen vor. α -Pinen ist eine wenig visköse, klare Flüssigkeit, die durch Anlagerung von Sauerstoff labile Peroxide bildet (Autoxidation) und teilweise verharzt.

Das Hauptanwendungsgebiet der Pinene ist die Synthese von Camphen, Bornylacetat, Borneol und Campher. In der Industrie dienen α - und β -Pinen zur Herstellung von künstlichen ätherischen Ölen, in großem Umfang als Lösungsmittel (Farben, Lacke) und als Geruchskorrigentien vieler technischer Produkte, wie Badezusätze, Desinfektionsmittel, Insektizide usw. (GILDEMEISTER und HOFFMANN, 35).

Nach HAUSCHILD (40) konnte im Tierexperiment eine eindeutige schleimlösende und expektorative Wirkung nachgewiesen werden. α - und β -Pinen finden sich daher neben anderen Terpenen in zahlreichen Mitteln gegen Erkältungen, wie z. B. Pinimenthol®, Wick Vaporup® und anderen Präparaten (64).

Dipenten $C_{10}H_{16}$



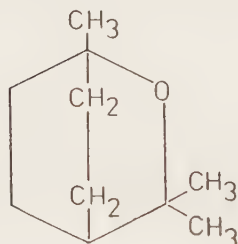
Molekulargewicht 136,23

Siedepunkt $176^{\circ}C$

Dichte $0,86 \cdot 10^3 \cdot kg \cdot m^{-3}$

Dipenten ist die racematische, optisch inaktive Form des Limonen und, nach dem α -Pinen, das am meisten verbreitete Terpen. Es findet sich in ätherischen Ölen auch in den reinen, optisch aktiven Formen als d-Limonen und l-Limonen. Dipenten ist ein farbloses Öl mit angenehm frischem, zitronenartigem Duft.

Cineol $C_{10}H_{18}O$



Molekulargewicht 154,1

Siedepunkt 176°C

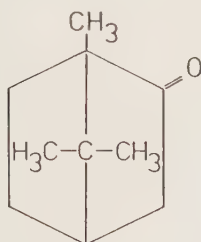
Dichte 0,923 - 0,926 · 10³ · kg · m⁻³

Cineol oder Eucalyptol, chemisch 1,8-Oxido-p-menthan ist der Hauptbestandteil des ätherischen Öles des Eukalyptusbaumes, Eucalyptus globulus und anderer Eucalyptus- und Malaleuca-Arten (die Gattung umfaßt über 400 Arten), die hauptsächlich in Australien, Afrika und dem Mittelmeerraum beheimatet sind.

Cineol ist eine farblose, campherartig riechende Flüssigkeit und in Äther, Chloroform, Aceton, Terpentinöl, fetten Ölen gut löslich, in Wasser hingegen kaum löslich.

Medizinisch wird Cineol als Antisepticum, Expectorans und Anthelminticum (gegen Eingeweidewürmer) in einer Dosierung von 0,1 bis 1 g (MTD 3 g) eingesetzt (HUNNIUS, 42). Eukalyptusöl findet zusätzlich als Antipyreticum bei Cholera und Malaria, bei Bronchialkatarrh und zu Einreibungen bei Rheumatismus Anwendung.

Campher $C_{10}H_{16}O$

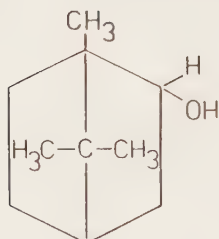


Molekulargewicht	153,23
Schmelzpunkt	177,5°C
Siedepunkt	209°C
Dichte	0,98 - $0,996 \cdot 10^3 \cdot \text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$

Campher, lat. Camphora, wurde früher durch Wasserdampfdestillation des Holzes und der Blätter des ostasiatischen Campherbaumes *Cinnamomum camphora* gewonnen. In der Kunststoffindustrie wird Campher noch häufig verwendet (Celluloidsynthese); synthetisch läßt er sich leicht aus α -Pinen herstellen (s. o.) (ERHART, RUSCHIG, 32).

Bei gleicher pharmakologischer Wirksamkeit ist das Naturprodukt optisch rechtsdrehend, während Synthesecampher als inaktives Racemat vorliegt. Im Wasser ist Campher kaum (nur 0,1 %), in Alkohol, Äther, Aceton und fetten Ölen gut löslich. Er hat einen eigentümlichen und stechenden Geschmack.

Borneol $C_{10}H_{18}O$



Molekulargewicht 154,24

Schmelzpunkt 212°C

Dichte $0,997 \cdot 10^3 \cdot \text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$

Borneol ist ein campher- und pfefferminzähnlich riechender Terpenalkohol und kommt in vielen ätherischen Ölen, vor allem dem Borneocampher vor. Aus Bornylacetat, dem Ester, stellt man künstliche Fichtenöle und Deckparfums her. Borneol ist in Wasser sehr schwer löslich, in Alkohol, Äther, Aceton leicht löslich.

Campher und Borneol lösen, bei äußerlicher Anwendung, durch Weitung der Hautgefäße eine Hyperämisierung und damit verbunden, eine Rötung und Erwärmung der Haut aus. Deshalb findet man sie in vielen Kombinationspräparaten zur Behandlung rheumatischer Beschwerden, Gelenk-, Muskelschmerzen sowie neuralgiformen Beschwerden. Hierzu gehören z. B. Dolorsan[®] Balsam (64).

Auch bei Bronchialkatarrh und zur Prophylaxe von Bronchitiden finden Kombinationspräparate wie Transpulmin[®], Wick Vaporup[®] gerne Anwendung.

KUSCHINSKY (51) empfiehlt Spiritus camphoratus (alkoholische Lösung) oder Spiritus sapone camphoratus (mit weiteren ätherischen Ölen) zum Einreiben bei rheumatischen Erkrankungen. Zur Schmerzlinderung von Frostbeulen rezeptiert er eine Camphersalbe.

Seit langem ist Rosmarin-Campher als Kreislauf und Nerven anregende Arznei bekannt. Er greift in die zentralnervöse Regulation der Blutgefäße im Sinne einer Tonuserhöhung und somit einer Blutdrucksteigerung ein. Eine Verbesserung der Spannungszustände der peripheren Nerven wirkt Erschöpfungszuständen entgegen (64).

Vor allem früher wurde Campher als Analepticum häufiger verordnet. Da seine Injektion (intramuskulär) von erheblichen Schmerzen begleitet ist, hat er ziemlich von seiner Bedeutung verloren. Dagegen greift man bei der Arzneimittelsynthese noch gern auf sein Grundgerüst zurück, z. B. bei der Herstellung von Reaktivin, das schon bei geringer Dosierung einen guten zentralerregenden Effekt aufweist (ERHART, RUSCHIG, 32).

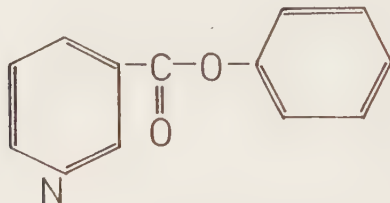
Um Blähungen zu lindern, wurde neben entsprechenden terpenhaltigen Drogen (32) auch Campher selbst als Carminativum verordnet (EICHHOLTZ, 30, JARETZKY, 43).

Vergiftungserscheinungen äußern sich zunächst in Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerz, einem dem Alkoholrausch ähnlichen Delirium mit Sinnestäuschungen und Wahnideen, Muskelzuckungen und tonisch klonischen Krämpfen. Es wird von einem 19 Monate alten Baby berichtet, welches nach Einnahme von einem Gramm einer campherhaltigen Erkältungssalbe starb (WIRTH, GLOXHUBER, 86).

AMMON (4) schreibt Campher eine leichte lokalanästhetische Wirkung und einen kühlenden Effekt, hervorgerufen durch eine selektive Reizung kälteempfindlicher Nervenendigungen, zu.

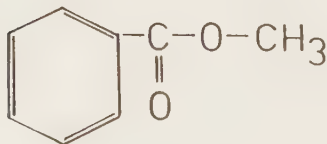
2.5 Chemische Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung der Hyperämika Benzylnicotinat und Methylnicotinat

Benzylnicotinat $C_{13}H_{11}NO_2$



Benzylnicotinat, chemisch Pyridin- β -carbonsäurebenzylester ist eine gelbliche bis bräunlichgelbe, ölige Flüssigkeit, die sich bei etwa 300°C zersetzt und bei Zimmertemperatur erstarrt. Die Substanz ist stark hautreizend und in Wasser sehr schwer löslich, jedoch mit Äther, Äthanol, Chloroform mischbar. Das Molekulargewicht von Benzylnicotinat ist 213,2.

Methylnicotinat $C_7H_7NO_2$



Methylnicotinat, chemisch Pyridin-b-carbonsäuremethylester kommt vor in Form farbloser Kristalle bzw. als schwach gelbliches, kristallines Pulver von eigenartigem Geruch. Die Substanz ist ebenfalls stark hautreizend und in Äthanol, Chloroform, Wasser sehr leicht löslich, in Äther löslich. Das Molekulargewicht von Methylnicotinat ist 137,1, der Schmelzpunkt liegt bei 39 bis 42°C.

Benzylnicotinat und Methylnicotinat werden hergestellt durch Umsetzung von Nicotinsäurechlorid mit den entsprechenden Alkoholen in Benzol mit Pyridin als Kondensationsmittel.

Die Ester wirken in prinzipiell gleicher Weise wie die freie Nicotinsäure. Sie wurden synthetisiert mit dem Ziel, einerseits die Wirkungskdauer der Nicotinsäure zu verlängern und andererseits ihre unerwünschten Nebeneffekte zu vermindern (Störungen der Glukosetoleranz und Verschlechterung einer bestehenden diabetischen Stoffwechselstörung, ERHART, RUSCHIG, 32).

Beide Substanzen sind lipoidlösliche, tiefenwirksame, in der glatten Muskulatur der Gefäßwände angreifende Vasodilatoren der Präkapillaren und der Kapillaren der Haut, aber auch der Venolen und Arteriolen zur Erzeugung einer Mehrdurchblutung der Haut. Der Blutdruck zeigt bei externer Anwendung sinkende Tendenz.

Auch Koronar- und Nierengefäße werden erweitert, die intrakraniellen Gefäße und der zerebrospinale Druck wenig oder uneinheitlich beeinflußt.

Wegen der peripheren Gefäßerweiterung werden Nicotinsäureester gern äußerlich zur Durchblutungsförderung als lokale Hyperämika verwendet, z. B. bei Muskel- und Gelenkrheumatismus, Lumbago und Neuralgien (32).

Für Methylnicotinat wird eine Konzentration von 1 bis 2 % in Einreibungen, Salben oder Cremes, für Benzylnicotinat von 2 bis 3 % (7) bzw. sogar 3 bis 5 % nach HUNNIUS (42) empfohlen. LIPPOLD und TEUBNER (54) untersuchten die Bioverfügbarkeit von Nicotinsäurebenzylester aus verschiedenen Salbengrundlagen aufgrund seiner Wirkung (Temperaturerhöhung und Rötung). Nach wiederholter lokaler Anwendung auf die gleichen Hautstellen ist ein Wirkungsnachlaß zu beobachten; jedoch tritt nach einigen Tagen Unterbrechnung die Wirkung wieder voll ein (49).

Nicotinsäurebenzylester wird auch als Tinktur bei Alopecia areata empfohlen.

Die Nicotinsäureester haben auch Vitamincharakter als Vorstufe des Nicotinsäureamids (Pellagraschutzstoff, Vitamin B₂-Komplex) (49, 32).

2.6 Nachweismethoden perkutan resorbierter Substanzen

2.6.1 Nachweismethode aufgrund eines pharmakologischen oder toxischen Effektes

Wirkstoffe mit spezifischen pharmakologischen Eigenschaften lassen sich nach perkutaner Resorption oft durch bestimmte pharmakologische bzw. toxische Auswirkungen im Organismus nachweisen. ALBERY und HADGRAFT (1) untersuchten z. B. die Resorption verschiedener Nicotinsäureester aufgrund der hervorgerufenen Hautrötung der Versuchspersonen. WAHLBERG (83) erforschte die perkutane Aufnahme von Quecksilberchlorid an Meerschweinchen durch Letalitätsstatistiken.

2.6.2 Die Differenzmethode

Mit der Differenzmethode soll die Verringerung der Wirkstoffkonzentration im Badewasser nach dem Bade ermittelt werden. Da es sich in der Regel um äußerst kleine Konzentrationsdifferenzen handelt, sind diese Messungen von großer Ungenauigkeit (DIRNAGL und DREXEL, 25) oder es werden an die Genauigkeit der Analyse extreme Anforderungen gestellt. Dazu kommt, daß im Experiment eine vollkommen homogene Durchmischung von Wasser und (lipophilem) Badezusatz nicht möglich ist, sodaß die Analyse der Wasserproben zu keinen exakten Ergebnissen führen kann.

2.6.3 Die Isotopenmethode

Die Isotopenmethode, heutzutage eine der wichtigsten Methoden zum Nachweis der perkutanen Resorption, zeichnet sich durch eine extrem hohe Nachweisempfindlichkeit aus. Radioaktiv markierte Substanzen sind bereits in der Größenordnung 10^{-13} bis 10^{-19} g nachweisbar (PRATZEL, 68). Im Tierversuch bietet sich

die Isotopenmethode als einfachste und genaueste Methode an. Durch Organveraschung, Blut-, Urin- und Faecesuntersuchungen können gezielte Aktivitätsmessungen durchgeführt werden.

Von SCHÄFER et al. (75) wurde die perkutane Resorption verschiedener radioaktiv markierter Terpene (Tritium) in Tierversuchen bestimmt. Gemessen wurde so die Blutspiegelkonzentration bei Mäusen.

Beim Menschen ist aufgrund der Strahlenbelastung die Versuchsmöglichkeit sehr eingeschränkt. Neben Aktivitätsmessungen von Blut- und Urinproben lassen sich lediglich lokale Bestimmungen, z. B. in der Haut, vornehmen. Die Markierung mit C 14-Atomen erlaubt zwar nur die Verfolgung einer Substanz, jedoch läßt sich die Summe der Metaboliten und die Ausscheidung relativ leicht erfassen.

Die Tiefenverteilung von imbibierten Badeinhaltsstoffen untersuchte EMMANOUËL (31) durch Messung der Radioaktivität verschiedener Substanzen in jeder durch Abriß (Stripping) gewonnenen Hautschicht.

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit ist die Ausstanzung von Hautstücken, die dann entweder chemisch radiologisch aufgearbeitet oder in der histologischen Autoradiographie ausgewertet werden (DIRNAGL und DREXEL, 25, 29).

2.6.4 Die Gas-Flüssig-Chromatographie

Die Gaschromatographie, ein physikalisch-chemisches Trennverfahren, bedeutet einen großen Fortschritt in der Analytik natürlicher Vielstoffgemische. Die Nachweisgrenze liegt im Nanogrammereich pro ml Blut bzw. pro g organisches Material (Blut).

RÖMMELT und Mitarbeiter (70) untersuchten die perkutane Resorption von Terpenen als Bestandteile ätherischer Öle während eines dreißigminütigen Vollbades. Nach mehreren Anreicherungs-schritten wurde die perkutan resorbierte Terpenmenge im Vollblut mit der Gas-Flüssig-Chromatographie (GLC) bestimmt. Ein indirekter Nachweis der Resorption gelang RÖMMELT auch, indem er die Wiederausscheidung inkorporierter Terpene in der Ausatemluft verfolgte.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Auswahl der Versuchspersonen und Blutentnahme

Unsere zwölf exemplarisch ausgewählten Probanden waren zwischen 21 und 34 Jahre alt und, soweit die Anamnese ergab, gesund. Besonders wurde dabei darauf geachtet, daß keine Kreislaufdysfunktionen und Allergien gegen die verwendeten Badezusätze vorlagen. Die Testpersonen waren ausnahmslos männlich. Entzündliche Hautveränderungen oder dermatologische Erkrankungen, die die Resorptionsverhältnisse beeinflussen würden, lagen weder zur Zeit des Versuchs, noch früher vor. Die Probanden wurden gebeten, zwölf Stunden vor Versuchsbeginn weder zu duschen noch zu baden. Ferner erging die Bitte, Diuretika oder diuretisch wirksame Nahrungs- und Genußmittel, wie Tee oder Kaffee zu vermeiden (möglicherweise zu rasche Ausscheidung der Terpene) und keine Pfefferminz-, Hustenbonbons o. ä. (terpenhaltig) zu lutschen.

Eine Kontrolle über die Einhaltung dieser Vorbedingungen war nicht möglich.

Für eine genaue Ermittlung des pharmakokinetischen Verhaltens und des fiktiven Konzentrationsmaximums der resorbierten Terpene im Blut erschienen uns mindestens vier, später fünf Blutentnahmen für notwendig. Das Blut wurde jeweils aus den Venen der Armbeugen, abwechselnd rechts und links entnommen.

3.2 Angaben über den Badezusatz Pernionin®-Vollbad

Der Beipackzettel der Herstellerfirma (Krewel Werke, Eitorf) enthält über das in den Versuchen teilweise verwendete Pernionin®-Vollbad folgende Angaben:

"Pernionin®-Vollbad wirkt hyperämisiertend ..., entzündungshemmend und schmerzlindernd. Durch Pernionin®-Vollbad wird, verstärkt durch die Wärme des Bades, eine periphere Vasodilatation ... hervorgerufen, die zu einer Mehrdurchblutung der Haut aber auch tiefer gelegener Gewebsschichten führt. ... Subjektiv wird Schmerzlinderung oder auch Schmerzbefreiung sowie ein angenehmes Wärmegefühl empfunden."

Zusammensetzung: 100 ml enthalten:

Campher	6,0 g
Fichtennadelöl sibir.	3,0 g
Nicotinsäurebenzylester	4,5 g
Nicotinsäuremethylester	4,5 g

Der Hersteller empfiehlt eine Dosierung von 15 bis 20 ml auf 200 Liter (normale Badewanne) 36 bis 39°C warmes Wasser.

Badedauer: ca. 10 Minuten (49).

Nach unserer eigenen Analyse sind in 100 ml Pernionin®- Vollbad einzelne Terpene in folgenden Konzentrationen enthalten:

α -Pinen	0,28 g
β -Pinen	0,07 g
Dipenten (Limonen)	0,98 g
Campher	6,14 g
Bornylacetat	1,33 g

Da uns besonders die Mengen von α -, β -Pinen und Dipenten im Pernionin®-Vollbad für eine sichere quantitative Auswertung der Terpene in den Blutproben zu gering erschien, haben wir zunächst die Badedauer auf 20 Minuten verdoppelt und die Konzentration im Badewasser erhöht (100 ml auf 200 l).

3.3 Badeversuche zur quantitativen Bestimmung der resorbierten Terpene im Blut mit und ohne Zusatz von Nicotinsäureestern

3.3.1 Versuchsanordnung

Die Edelstahlwanne im Versuchsbad des Instituts für Medizinische Balneologie und Klimatologie hat ein Maximalvolumen von 860 l. Der Wannenzulauf wird über ein Thermostatventil geregelt. Eine Mantelfüllung, deren Wasser ständig umgewälzt und durch eine thermostatisch gesteuerte Heizung auf gleicher Temperatur gehalten wird, gewährleistet eine weitgehende Konstanz der Badewassertemperatur. Bei einem 20minütigen Badeversuch verringerte sich jedoch auch ohne Mantelfüllung die Badewassertemperatur nur um maximal 0,5 °C.

3.3.2 Versuchsablauf

Die Badewanne wird mit 39 °C warmem Wasser gefüllt. Währenddessen wird bei dem sitzenden Probanden der Blutdruck in Ruhe gemessen und notiert.

Dem Badewasser wird die abgemessene Substanzmischung zugegeben, der Glaskolben gut ausgespült und der Wanneninhalt kräftig vermischt. Zur Bestimmung des Füllungsvolumens wird bei jedem Versuch die Höhe des Wasserspiegels gemessen. Sie liegt bei durchschnittlich 325 mm $\pm$ 10 mm. Das entspricht einem Volumen von 440 l $\pm$ 3 %.

Die Testperson liegt ruhig und entspannt und möglichst bis zum Hals im Wasser. Die Badezeit beträgt 20 Minuten. Um nicht länger terpenhaltiger Luft ausgesetzt zu sein, begibt sich der Proband nach Badeende in einen anderen Raum zur Blutdruckmessung.

Zu Beginn und am Ende wird die Temperatur des Badewassers gemessen. Wurde vor Beginn des Bades der Versuchsperson sogenanntes "Nullblut" entnommen, ist darauf zu achten, daß die Einstichstelle während des Bades nicht mit dem Badewasser benetzt wird (PRATZEL, 66).

Nach 45 bzw. nach 60 Minuten ab Badebeginn erfolgt die erste Blutentnahme; weitere Blutentnahmen und Blutdruckmessungen folgen in 35- bis 50minütigen Intervallen. Zu je 10 ml Venenblut aus der Armbeuge wird als Antikoagulans 3,8 %ige Natriumcitratlösung zugegeben. Sofern man die Probe nicht umgehend weiterverarbeitet, wird sie im Kühlschrank aufbewahrt.

3.4 Die Methodik der gaschromatographischen Auswertung

Die Gaschromatographie ist eine Methode, mit der man verdampfbare Stoffgemische durch Adsorption oder Absorption der einzelnen Komponenten zwischen zwei nicht mischbaren Phasen trennen kann. Eine der beiden Phasen ist stationär, die andere beweglich (mobil) und durchströmt die stationäre Phase. Als stationäre Phase dient bei der GAS-FEST-Chromatographie (GSC) oder ADSORPTIONS-Gaschromatographie ein Adsorbens, dagegen bei der GAS-FLÜSSIG-Chromatographie (GLC) oder VERTEILUNGS-Chromatographie eine hochsiedende Flüssigkeit, die sich auf der Oberfläche eines gleichkörnigen, porösen und chemisch inaktiven Trägers befindet. Die mobile Phase ist bei der GAS-FEST-Chromatographie und der GAS-FLÜSSIG-Chromatographie Stickstoff oder ein Edelgas.

Für die Analyse und Trennung ätherischer Öle wird fast ausschließlich die GAS-FLÜSSIG-Chromatographie eingesetzt. Das Trennprinzip der GLC beruht auf der unterschiedlichen

Löslichkeit von Dämpfen in der Trennflüssigkeit und den Unterschieden im Dampfdruck der zu trennenden Substanzen in der Gasphase.

3.4.1 Die quantitative Bestimmung von α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher, Borneol im Vollblut

In einen 100 ml Glaskolben, der durch ein Wasserbad auf ca. 60°C temperiert ist, werden ca. 11 ml Citratblut (10 ml Vollblut + 10 ml 3,8 %ige Na-Citratlösung) gegeben. Das Blut wurde vorher auf ± 10 mg gewogen. Über einen Waschflaschen-aufsatz mit Teflonmanschette wird mit Hilfe einer Membranpumpe über Aktivkohle nachgereinigter Stickstoff 90 Minuten bei 60°C durch den Kolben und anschließend durch ein Adsorptionsrohr gesaugt. Der Stickstoffstrom wird am Pumpenausgang mit einem Blasenähler auf 50 bis 60 ml/min eingeregelt. Während der ganzen Zeit wird das Citratblut mit einem Magnet-rührer gut durchmischt.

Das Adsorptionsrohr besteht aus einem ca. 110 mm langen Glas-röhrchen, das auf eine Länge von 60 bis 70 mm mit 35 bis 40 mg Poropak Q 100 bis 120 mesh der Firma Waters Assoc., Inc., Framingham, Mas., USA gefüllt ist (s. Abb. 2).

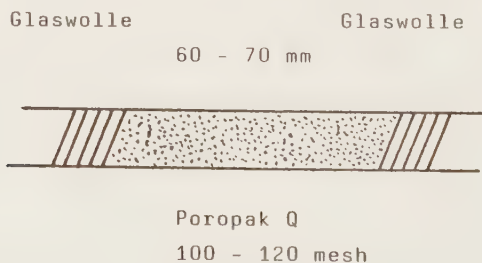


Abbildung 2: Adsorptionsröhrchen

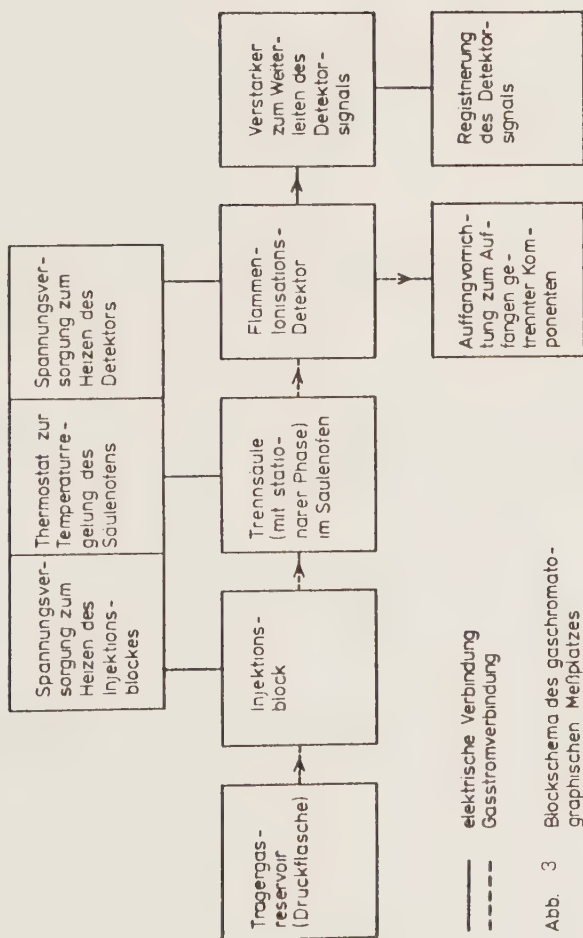


Abb. 3 Blockschema des gaschromato-graphischen Meßplatzes

Für die gaschromatischen Untersuchungen wird das Fraktometer F 900 der Firma Perkin Elmer benutzt. Als Detektor verwenden wir einen Flammenionisationsdetektor (FID).

Für die Untersuchung wurden folgende Arbeitsbedingungen gewählt:

- | | |
|------------------------|--|
| - Trennsäule | 1,4 % Carbowax auf Chromosorb G |
| - Ofentemperatur | 2 Minuten isotherm bei 30°C
8°C/min auf 150°C |
| - Injektionstemperatur | 230°C |
| - Trägergas | 27 ml Stickstoff pro Minute |

(Meßanordnung s. Abb. 3)

Die Eichung wurde mit einer Testlösung durchgeführt (1 g Monoterpen auf 100 ml Lösungsmittel). Die Retentionszeiten lagen zwischen ca. 6 Minuten (α -Pinen) und ca. 22 Minuten (Borneol).

In Vorversuchen wurde die Nachweisgrenze bei diesem Verfahren zur Bestimmung der Konzentration der Terpene α -, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher und Borneol im Vollblut zu 2 Nanogramm pro Milliliter Blut ermittelt.

Daher lassen sich bereits 4 bis 8 ng Monoterpen pro Milliliter Vollblut ohne Schwierigkeiten quantitativ erfassen.

3.4.2 Quantitative Auswertung der gaschromatographischen Analyse

Die quantitative Auswertung erfolgt mit Hilfe der beschriebenen Eichlösung ($10 \cdot 10^{-6}$ g Terpen/ μ l Testsubstanz).

Je ein Mikroliter dieser Testsubstanz wurde dreimal nacheinander chromatographiert. Aus den Peakhöhen der jeweiligen Terpene wurden die arithmetischen Mittelwerte errechnet. Vereinfachend wurde für die Auswertung angenommen, daß die Peakhöhe direkt proportional zur Menge des Monoterpens der Probe ist. Die Auswertung ist zulässig, da bei allen Versuchen die apparativen Parameter konstant waren.

Die in einem Gramm Vollblut gefundene Menge eines Monoterpens (M_1) ergibt sich dann aus der Gleichung:

$$\frac{H \cdot A \cdot B}{H_1 \cdot A_1 \cdot M} = M_1 \quad (\text{g Monoterpen}) \quad (1)$$

$H \cdot A$ = Peakhöhe $\cdot$ Geräteempfindlichkeit (att) der Probe

$H_1 \cdot A_1$ = Peakhöhe $\cdot$ Geräteempfindlichkeit der Eichsubstanz

B = Monoterpenmenge in der Eichsubstanz = 10^{-5} g

M = Masse der abgenommenen Vollblutmenge

Die in der Gesamtblutmenge einer Versuchsperson (M_2) zu findende Menge eines Monoterpens ergibt sich dann zu

$$M_2 = M_1 \cdot V \quad (2)$$

wobei V das angenommene Gesamtblutvolumen einer Versuchsperson ist.

Da die Größen H_1 , A_1 , B nur von dem Monoterpen bzw. der Eichsubstanzmenge abhängen, wurden diese Parameter zu einem Eichfaktor für jedes Terpen zusammengefaßt.

$$F' = \frac{H_1 \cdot A_1}{10000} \quad (3)$$

Die Eichfaktoren wurden in regelmäßigen Abständen neu berechnet.

Vereinfacht läßt sich Gl. (1) nun schreiben:

$$M_1 = \frac{H \cdot A}{F \cdot M}$$

Zur raschen Auswertung der zahlreichen Chromatogramme wurde von mir ein BASIC Programm entworfen.

4. Darstellung der Ergebnisse

4.1 Angaben über die Konzentrationen der Substanzen im Badewasser

Aufgrund der verschiedenen Badezusätze bei den einzelnen Versuchen wird hier nochmal eine Zusammenstellung gegeben, wobei sich die einzelnen Substanzmengen einheitlich auf ein Volumen von 100 Liter Badewasser beziehen. Die berechneten Werte und die chromatographisch bestimmten Werte aus den Wasserproben zeigten sehr gute Übereinstimmung. Somit darf davon ausgegangen werden, daß sich alle Komponenten gelöst und gleichmäßig im Badewasser verteilt hatten (Tabelle 1).

Versuch	α -Pinen g/100 l	β -Pinen g/100 l	Dipenten g/100 l	Cineol g/100 l	Campher g/100 l	Borneol g/100 l	Nicotinsäure- ester g/100 l
1 - 5	0,127	0,0318	0,445	-	2,73	-	4,09
6	4,45	3,00	6,55	-	4,55	-	0,91
7	5,45	-	5,45	5,68	6,82	-	2,05
8 - 9	5,68	5,68	5,68	5,68	7,05	-	2,05
10 - 11	5,68	5,68	5,68	5,68	5,68	-	-
12 - 13	2,84	2,84	2,84	2,84	2,84	-	-
15, 16, 18	2,84	2,84	2,84	2,84	2,84	2,84	-
14, 17	2,84	2,84	2,84	2,84	2,84	2,84	2,05

Tabelle 1: Konzentration der Badeinhaltsstoffe in g/100 l Badewasser

4.2 Tabellarische Zusammenstellung der Blutkonzentrationswerte der einzelnen Monoterpene nach einem zwanzigminütigen Vollbad, geordnet nach Substanzen

In den Tabellen 2 bis 7 sind die gaschromatographisch ermittelten Konzentrationen von α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher und Borneol zusammengestellt, die zu bestimmten Zeiten (Angabe in Klammern) in einem Gramm der Blutprobe enthalten waren.

Die Blutentnahmen nach dem Bad waren so gewählt, daß sie in einem Zeitraum lagen, in dem die Elimination der Terpene aus dem Blut ihrer Nachresorption (Invasion) überwog.

Die Stoffkonzentration ist angegeben in ng/g Vollblut, der Zeitpunkt der Blutentnahme in Minuten (min) seit Badebeginn.

Die beiden Nicotinsäureester konnten in keiner der Blutproben mit unserer Versuchsanordnung nachgewiesen werden.

Versuch	Blutprobe 1		Blutprobe 2		Blutprobe 3		Blutprobe 4		Blutprobe 5		Terpenkonz. i. Badew.
	ng/g	min	ng/g	min	ng/g	min	ng/g	min	ng/g	min	g/100 l
1	12,6	(45)	16,8	(90)	13,7	(135)	13,1	(180)	-	-	0,127
2	17,9	(45)	11,1	(90)	33,7	(138)	6,9	(178)	-	-	0,127
3	9,0	(36)	8,1	(70)	8,7	(106)	5,9	(140)	3,6	(175)	0,127
4	n. a.		4,6	(71)	6,5	(103)	8,3	(138)	3,2	(178)	0,127
5	7,1	(35)	2,3	(70)	9,8	(105)	6,5	(140)	4,2	(275)	0,127
6	15,7	(46)	16,1	(82)	20,0	(117)	23,2	(152)	17,0	(184)	4,45
7	37,4	(35)	46,2	(70)	28,9	(108)	n. a.		16,6	(175)	5,45
8	136,5	(45)	46,8	(70)	53,4	(103)	34,1	(140)	40,8	(175)	5,68
9	50,2	(47)	90,1	(72)	107,0	(106)	75,5	(139)	80,9	(174)	5,68
10	242,0	(91)	140,2	(123)	94,9	(154)	88,5	(181)	60,1	(212)	5,68
11	48,9	(60)	61,1	(107)	32,7	(165)	21,1	(227)	10,5	(280)	5,68
12	57,5	(65)	114,9	(103)	29,4	(136)	30,8	(165)	17,3	(194)	2,84
13	9,3	(70)	5,3	(100)	5,3	(121)	6,1	(161)	8,0	(190)	2,84
14	32,6	(48)	31,5	(80)	22,4	(120)	14,1	(160)	14,6	(203)	2,84
15	14,8	(60)	13,6	(93)	6,8	(124)	9,1	(154)	12,9	(184)	2,84
16	13,7	(68)	6,6	(110)	29,8	(149)	24,9	(183)	10,2	(226)	2,84
17	20,1	(60)	21,1	(110)	33,6	(150)	21,9	(205)	15,7	(260)	2,84
18	11,2	(60)	12,0	(101)	14,3	(140)	11,3	(185)	7,3	(232)	2,84

Tabelle 2: Konzentration von α -Pinen im Blut (ng/g Vollblut) nach einem 20minütigen Vollbad, Zeit seit Badebeginn (min). Terpenkonzentration im Badewasser (g α -Pinen/100 l Badewasser)

Versuch	Blutprobe 1		Blutprobe 2		Blutprobe 3		Blutprobe 4		Blutprobe 5		Terpenkonz. i. Badew.
	ng/g	min	ng/g	min	ng/g	min	ng/g	min	ng/g	min	g/100 l
1	3,7	(45)	4,1	(90)	2,9	(135)	2,5	(180)			0,03
2	5,0	(45)	2,5	(90)	6,3	(138)	1,6	(178)			0,03
3	2,1	(36)	1,1	(70)	0,06	(106)	n. a.		n. a.		0,03
4	n. a.		0,8	(71)	1,0	(103)	1,0	(138)	1,2	(178)	0,03
5	2,4	(35)	4,8	(70)	0,8	(105)	0,2	(140)	0,6	(175)	0,03
6	12,1	(46)	13,1	(82)	13,6	(117)	13,4	(153)	21,9	(184)	3,00
8	214,7	(45)	54,8	(70)	74,2	(103)	32,1	(140)	42,0	(175)	5,68
9	80,9	(47)	113,8	(72)	134,2	(106)	91,4	(139)	89,8	(174)	5,68
10	287,0	(91)	156,1	(123)	111,8	(154)	89,3	(181)	68,8	(212)	5,68
11	74,3	(60)	73,6	(107)	35,2	(165)	24,8	(227)	12,9	(280)	5,68
12	72,6	(65)	35,2	(103)	33,8	(136)	31,0	(165)	17,1	(194)	2,84
13	8,2	(70)	20,2	(100)	4,5	(121)	54,0	(161)	15,7	(190)	2,84
14	38,9	(48)	32,6	(80)	20,4	(120)	12,0	(160)	23,1	(203)	2,84
15	22,5	(60)	15,4	(93)	8,8	(124)	11,4	(154)	14,3	(184)	2,84
16	19,5	(68)	10,4	(110)	16,2	(149)	17,3	(183)	7,1	(226)	2,84
17	31,6	(60)	29,5	(100)	37,1	(150)	19,0	(205)	14,8	(260)	2,84
18	25,8	(60)	21,1	(101)	21,1	(140)	13,9	(185)	13,7	(232)	2,84

Tabelle 3: Konzentration von β -Pinen im Blut (ng/g Vollblut) nach einem 20minütigen Vollbad, Zeit seit Badebeginn (min), Terpenkonzentration im Badewasser (g β -Pinen/100 l Badewasser)

n. a. = nicht auswertbar

Versuch	Blutprobe 1 ng/g min	Blutprobe 2 ng/g min	Blutprobe 3 ng/g min	Blutprobe 4 ng/g min	Blutprobe 5 ng/g min	Terpenkonz. i. Badew. g/100 l
1	288,2 (45)	103,9 (90)	60,5 (135)	58,3 (180)		0,445
2	335,7 (45)	105,9 (90)	68,4 (138)	35,5 (178)		0,445
3	121,5 (36)	43,8 (70)	25,9 (106)	17,9 (140)	12,9 (175)	0,445
4	n. a.	33,4 (71)	31,7 (103)	27,2 (138)	23,0 (178)	0,445
5	82,3 (35)	60,1 (70)	27,3 (105)	21,9 (140)	15,6 (175)	0,445
6	20,3 (46)	12,6 (82)	9,2 (117)	6,3 (153)	8,8 (184)	0,445
7	96,1 (35)	76,3 (70)	46,6 (108)	n. a.	17,6 (175)	6,550
8	230,0 (45)	90,7 (70)	81,9 (103)	26,8 (140)	35,5 (175)	5,45
9	93,3 (47)	163,1 (72)	122,9 (106)	115,3 (139)	68,6 (174)	5,68
10	366,0 (91)	179,2 (123)	135,0 (154)	67,4 (181)	75,6 (212)	5,68
11	278,8 (60)	83,8 (107)	34,4 (165)	43,2 (227)	10,4 (280)	5,68
12	325,3 (65)	166,8 (103)	39,2 (136)	110,2 (165)	73,8 (194)	2,84
13	71,1 (70)	351,4 (100)	39,2 (121)	n. a.	202,7 (190)	2,84
14	55,1 (48)	42,6 (80)	20,6 (120)	12,6 (160)	25,0 (203)	2,84
15	28,5 (60)	20,7 (93)	9,2 (124)	12,9 (154)	14,3 (184)	2,84
16	29,7 (68)	1,5 (110)	6,0 (149)	5,3 (183)	3,4 (226)	2,84
17	49,7 (60)	38,1 (100)	47,4 (150)	21,7 (205)	22,6 (260)	2,84
18	34,9 (60)	28,8 (101)	23,0 (140)	11,6 (185)	27,6 (232)	2,84

Tabelle 4: Konzentration von Dipenten im Blut (ng/g Vollblut)
nach einem 20minütigen Vollbad, Zeit seit Badebeginn (min),
Terpenkonzentration im Badewasser (g Dipenten/100 l Badewasser)

n. a. = nicht auswertbar

Versuch	Blutprobe 1 ng/g min	Blutprobe 2 ng/g min	Blutprobe 3 ng/g min	Blutprobe 4 ng/g min	Blutprobe 5 ng/g min	Terpenkonz. im Badew. g/100 l
7	60,5 (35)	39,3 (70)	27,8 (108)	n. a.	17,1 (175)	5,68
8	86,9 (45)	25,3 (70)	59,2 (103)	50,0 (140)	44,3 (175)	5,68
9	32,8 (47)	35,6 (72)	41,1 (106)	55,4 (139)	45,9 (174)	5,68
10	119,4 (91)	97,8 (123)	86,3 (154)	65,8 (181)	75,6 (212)	5,68
11	27,4 (60)	19,6 (107)	12,8 (165)	9,8 (227)	6,7 (280)	5,68
12	63,2 (65)	31,5 (103)	35,3 (136)	44,6 (165)	43,7 (194)	2,84
13	7,4 (70)	2,5 (100)	2,3 (121)	2,3 (161)	1,6 (190)	2,84
14	14,9 (48)	11,0 (80)	6,9 (120)	4,6 (160)	6,5 (203)	2,84
15	13,5 (60)	7,3 (93)	3,9 (124)	4,9 (154)	5,8 (184)	2,84
16	17,9 (68)	7,6 (110)	2,9 (149)	4,5 (183)	3,2 (226)	2,84
17	23,3 (60)	13,3 (100)	11,3 (150)	6,7 (205)	5,1 (260)	2,84
18	20,6 (60)	12,0 (101)	10,0 (140)	6,5 (185)	6,2 (232)	2,84

Tabelle 5: Konzentration von Cineol im Blut (ng/g Vollblut),
nach einem 20minütigen Vollbad, Zeit seit Badebeginn (min),
Terpenkonzentration im Badewasser (g Cineol/100 l Badewasser)

Versuch	Blutprobe 1 ng/g min	Blutprobe 2 ng/g min	Blutprobe 3 ng/g min	Blutprobe 4 ng/g min	Blutprobe 5 ng/g min	Terpenkonz. i. Badew. g/100 l
14	3,7 (48)	4,6 (80)	1,0 (120)	1,4 (160)	1,3 (203)	2,84
15	3,5 (60)	2,8 (93)	1,5 (124)	1,8 (154)	1,9 (184)	2,84
16	8,3 (68)	5,6 (110)	3,3 (149)	2,8 (183)	1,5 (226)	2,84
17	7,86 (60)	6,72 (100)	4,28 (150)	2,84 (205)	2,14 (260)	2,84
18	6,68 (60)	4,36 (101)	3,68 (140)	3,82 (185)	1,54 (232)	2,84

Tabelle 6: Konzentration von Borneol im Blut (ng/g Vollblut),
nach einem 20minütigen Vollbad, Zeit seit Badebeginn (min),
Terpenkonzentration im Badewasser (g Borneol/100 l Badewasser)

Versuch	Blutprobe 1 ng/g min	Blutprobe 2 ng/g min	Blutprobe 3 ng/g min	Blutprobe 4 ng/g min	Blutprobe 5 ng/g min	Terpenkonz. im Badew. g/100 l
1	6,81 (45)	11,50 (90)	3,44 (135)	1,86 (180)		0,6
2	11,9 (45)	4,01 (90)	3,36 (138)	2,86 (178)		0,6
3	15,2 (36)	8,48 (70)	4,85 (106)	4,14 (140)	4,48 (175)	0,6
4	n. a.	2,27 (71)	1,84 (103)	4,56 (138)	4,82 (178)	0,6
5	14,3 (135)	11,87 (70)	6,96 (105)	6,59 (140)	3,85 (175)	0,6
6	17,3 (46)	11,13 (82)	8,77 (117)	6,76 (153)	4,15 (184)	4,55
7	39,4 (35)	22,89 (70)	20,42 (108)	n. a.	13,31 (175)	6,82
8	139,6 (45)	162,3 (70)	103,1 (103)	87,79 (140)	81,66 (175)	7,05
9	160,9 (47)	161,7 (72)	189,2 (106)	252,5 (139)	147,9 (174)	7,05
10	163,6 (91)	166,1 (123)	176,5 (154)	158,1 (181)	168,3 (212)	5,68
11	41,6 (60)	15,0 (107)	9,22 (165)	7,03 (227)	6,51 (280)	5,68
14	17,1 (48)	12,7 (80)	10,1 (120)	4,74 (160)	5,29 (203)	4,20
17	17,8 (60)	15,0 (100)	17,6 (150)	12,78 (205)	9,76 (260)	4,20
12	56,8 (65)	39,8 (103)	39,4 (136)	48,22 (165)	51,8 (194)	2,84
13	11,0 (70)	65,2 (100)	5,40 (121)	107,7 (161)	12,71 (190)	2,84
15	7,2 (60)	6,2 (93)	3,68 (124)	3,85 (154)	4,92 (184)	2,84
16	17,0 (68)	16,6 (110)	9,29 (149)	14,79 (183)	9,97 (226)	2,84
18	16,4 (60)	10,1 (101)	11,63 (140)	8,68 (185)	7,99 (232)	2,84

Tabelle 7: Konzentration von Campher im Blut (ng/g Vollblut), nach einem 20minütigen Vollbad, Zeit seit Badebeginn (min), Terpenkonzentration im Badewasser (g Campher/100 l Badewasser)

n. a. = nicht auswertbar

4.3 Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven einiger ausgewählter Monoterpene im Blut

Bereits in früheren Versuchen wurde die Resorption von α -Pinen, β -Pinen, Limonen (=Dipenten) nach einem Vollbad durch gaschromatographische Analyse der Ausatemluft untersucht (72 und 70). Anhand eines Heublumenbades der Firma Kneipp untersuchten RÖMMELT und Mitarbeiter (70) die Resorption des Cumarins direkt über das Blut der Testperson. Nach der gleichen Methode ermittelte SCHWAB (80) den Blutspiegelverlauf von Terpenen. Aus den Meßwerten der einzelnen Experimente konnte für jede Testperson eine Konzentrations-Zeit-Kurve erstellt werden, die für das pharmakokinetische Verhalten der Monoterpene im Organismus der Versuchsperson typisch ist.

Während eines Untersuchungszeitraumes von etwa drei Stunden ergaben sich charakteristische Kurvenverläufe für die Konzentrationen der resorbierten Monoterpene. Erste Wirkstoffanteile lassen sich ca. 10 Minuten nach Badebeginn nachweisen. Die Kurve steigt kontinuierlich bis zu einem Maximum, das ungefähr 30 Minuten nach Badebeginn erreicht wird. Nach diesem Wendepunkt fällt die Kurve exponentiell ab und nähert sich asymptotisch der Abszisse (Zeitachse).

Abbildung 4 zeigt eine ausgewählte Kurve der Substanz Cineol aus Versuch 11.

Konzentration in
ng/g Blut

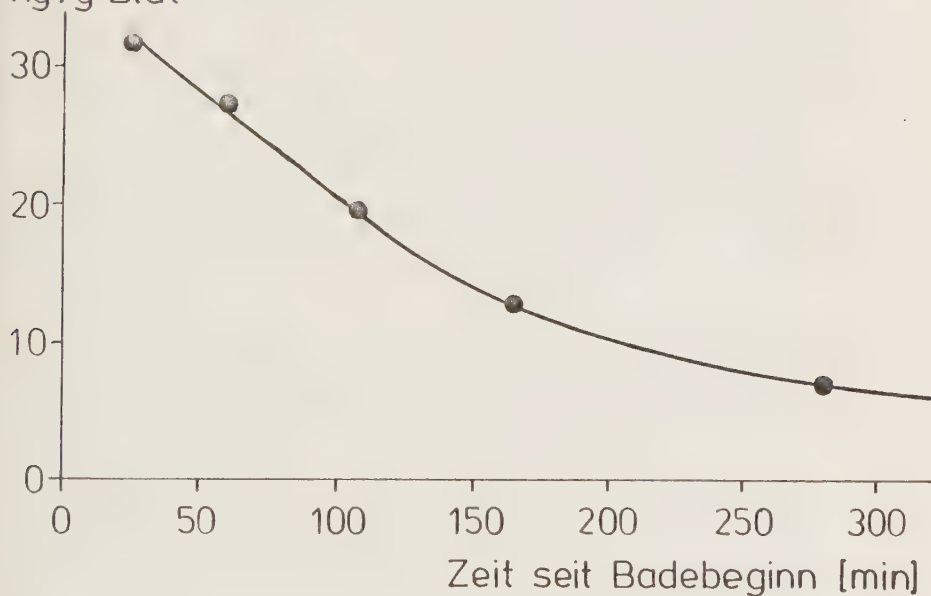


Abbildung 4

Blutkonzentration von Cineol in Abhängigkeit der Zeit
Blutspiegelverlauf von Versuch 11, lineare Darstellung
(5,68 g Cineol in 100 l Badewasser)

Konzentration in
ng/g Blut

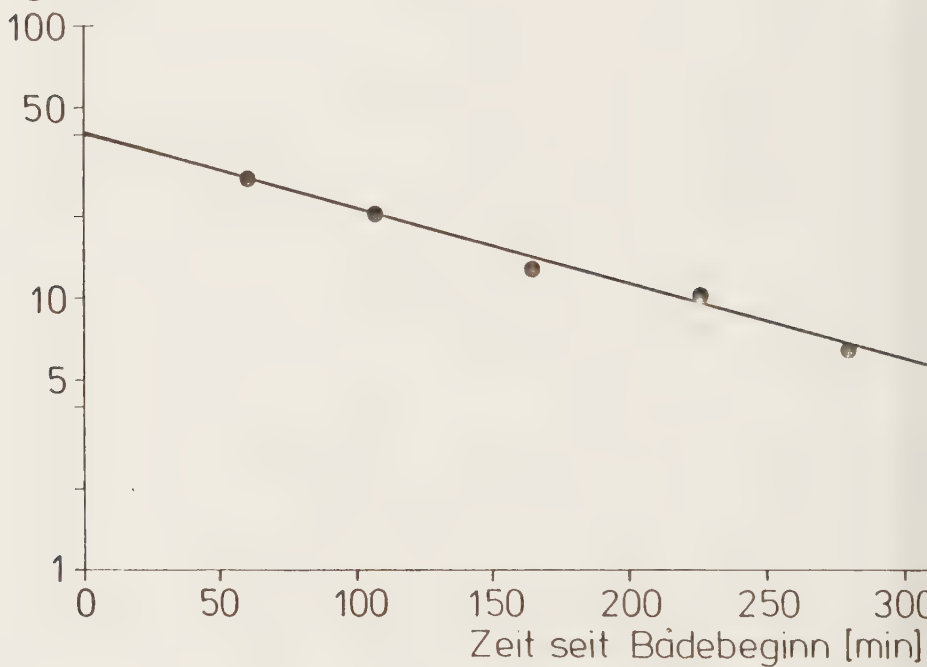


Abbildung 5

Blutkonzentration von Cineol in Abhängigkeit der Zeit
Blutspiegelverlauf von Versuch 11, halblogarithmische
Darstellung (5,68 g Cineol in 100 l Badewasser)

Die Abbildung 5 stellt die Übertragung des Kurvenverlaufs von Cineol bei Versuch 11 in ein halblogarithmisches Koordinatensystem dar. Der exponentielle Abfall der Konzentrations-Zeit-Kurve, der sich aus der Elimination der Terpenkohlenwasserstoffe ergibt, bildet in der halblogarithmischen Darstellung im Idealfall eine Gerade (Elimination 1. Ordnung). Da im Organismus der Versuchsperson neben dem Prozeß der Evasion die Nachresorption der Terpene aus dem Hautdepot stattfindet, die dem exponentiellen Konzentrationsabfall entgegenwirkt, verläuft der Kurvenabfall nur annähernd einer Geraden. Aus dem linearen Abfall kann unter anderem die Eliminationshalbwertszeit abgelesen werden. Diese hat, als biologische Stoffwechsel-Standardgröße, bei dem gleichen Pharmakon und dem gleichen Individuum stets den gleichen Wert (GLADTKE und VON HATTINGBERG, 37).

Das fiktive Konzentrationsmaximum, d. h. die gesamte während des Versuches ins Blut aufgenommene Menge eines Monoterpens, läßt sich zeichnerisch durch Verlängern der Geraden bis zum Schnittpunkt mit der Ordinate ermitteln.

Aus Abbildung 5 ergibt sich somit eine Halbwertszeit von 110 Minuten. Die fiktive Anfangskonzentration ist etwa 40 Nanogramm Cineol je Gramm Blut.

4.4 Berechnung der Halbwertszeit und fiktiven Anfangskonzentrationen der Substanzen α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher, Borneol mit Hilfe eines Computerprogrammes

4.4.1 Theoretische Grundlagen der Exponentialkurvenanpassung

Nachdem bei der vorliegenden Arbeit aus vielen Einzelversuchen, mit jeweils bis zu sechs verschiedenen Monoterpenen, die zugehörigen Halbwertszeiten und die fiktiven Anfangskonzentrationen bestimmt und später einander gegenübergestellt werden mußten, wurden diese Werte auf rechnerischem Wege ermittelt. Als wesentlicher Vorteil gegenüber der rein graphischen Methode ist zweifellos die höhere Genauigkeit einer mathematischen, berechneten Kurvenanpassung anzusehen. Moderne Personalcomputer lassen sich, nach entsprechender Programmierung, hervorragend für diesen Zweck einsetzen, wie in Abschnitt 4.4.2 demonstriert wird.

Wie im vorigen Abschnitt 4.3 gezeigt wurde, kann der Blutspiegel eines Monoterpens als Funktion der Zeit dargestellt werden. Ab einem gewissen Zeitpunkt (45 min seit Badebeginn), ab dem die Elimination des Terpens überwiegt, also die Evasion wesentlich größer ist als die Invasion der Substanz, kann der Blutspiegelverlauf des Terpens näherungsweise mit einer Exponentialfunktion beschrieben werden.

Mathematisch gilt:

$$c = f(t) \quad (1)$$

Die Konzentration c ist eine Funktion der Zeit t in der Form

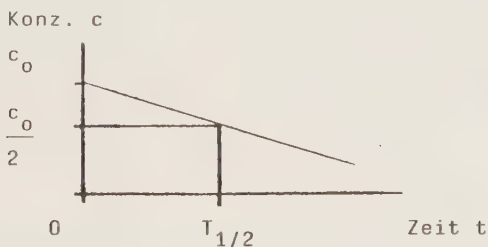
$$c(t) = c_0 e^{bt} \quad (2)$$

Der Term bt ist <0 , da es sich um eine exponentielle Abnahme handelt.

Unter Verwendung des natürlichen Logarithmus kann eine Kleinstquadrat-Anpassung vorgenommen werden. Durch Logarithmieren auf beiden Seiten und Umstellen der Gleichung erhält man aus (2):

$$\ln(c) = \ln(c_0) + bt \quad (3)$$

Wie man leicht erkennt, stellt diese Gleichung (3) eine Geradengleichung der Form $y = a + bx$ dar, wenn man für $\ln(c)$ den Wert y , und für $\ln(c_0)$ den Wert a einsetzt. b ist dann die Steigung der Geraden.



Die Lösung dieser Gleichung erfolgt nun über eine lineare Regression:

Für die Steigung b gilt:

$$b = \frac{\sum t_i \ln(c_i) - \frac{1}{n} (\sum t_i) (\sum \ln(c_i))}{\sum t_i^2 - \frac{1}{n} (\sum t_i)^2} \quad (4)$$

Für die fiktive Anfangskonzentration c_0 gilt:

$$c_0 = \exp \left(\frac{\sum \ln(c_i)}{n} - b \frac{\sum t_i}{n} \right) \quad (5)$$

Die Halbwertszeit errechnet man am leichtesten, indem man den zur halben, fiktiven Anfangskonzentration $\frac{c_0}{2}$ gehörenden Zeitwert $T_{1/2}$ berechnet:

$$T_{1/2} = \frac{1}{b} (\ln(\frac{c_0}{2}) - \ln(c_0)) \quad (6)$$

Um ein Maß für die Güte der Anpassung zu haben, berechnet man den Korrelationskoeffizienten r . Er gibt an, wie weit die gegebenen Punkte um die angepaßte Kurve streuen. Falls $r = +1$ (pos. Steigung) oder $r = -1$ (neg. Steigung), ist die Anpassung perfekt. Falls $r = 0$, so liegt überhaupt keine Anpassung vor, d. h. die Punkte sind weit gestreut und machen die Anpassung einer Geraden (halblogarithmische Darstellung) sinnlos.

Der Korrelationskoeffizient errechnet sich zu:

$$r = \frac{\sum t_i \ln(c_i) - \frac{1}{n} \sum t_i \sum \ln(c_i)}{(n-1) S_t S_{\ln(c)}} \quad (7)$$

wobei S_t und $S_{\ln(c)}$ die Standardabweichungen von den Zeitwerten, bzw. den logarithmierten Konzentrationswerten sind.

$$S_t = \sqrt{\frac{\sum t_i^2 - \frac{(\sum t_i)^2}{n}}{n-1}} \quad (8)$$

$$S_{\ln(c)} = \sqrt{\frac{\sum (\ln(c_i))^2 - \frac{(\sum \ln(c_i))^2}{n}}{n-1}} \quad (9)$$

Erläuterungen:

n ist die Anzahl der Wertepaare, an die die Kurve angepaßt werden soll.

$(\ln(c_i); t_i)$, bzw. $(c_i; t_i)$ sind die Wertepaare aus Tab. 2 - 7, Terpenkonzentration im Blut c_i zur Zeit t_i .

4.4.2 Das Computerprogramm

Mit diesen Formeln als Grundlage wurde von mir ein Computerprogramm in der Programmiersprache BASIC erstellt, welches es ermöglicht, nach Eingabe mehrerer Wertepaare (Konzentration; Zeit) eine Gerade der Form $y = a + bx$ anzupassen. Nach den eingegebenen Werten wird die fiktive Anfangskonzentration, die Halbwertszeit, und der Korrelationskoeffizient berechnet und übersichtlich formatiert für das jeweilige Monoterpen ausgedruckt. Das Programm ist lauffähig auf einem TRS 80 Personal Computer. Es wurden bewußt keine Spezialbefehle verwendet, so daß es auch auf anderen Maschinen verwendet werden kann. Abbildung 6 zeigt einen Originalausdruck des Listing (81).

Das Original Computer-Listing

4.4.3 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

Die Tabellen 8 bis 12 zeigen, getrennt nach den einzelnen Terpenen, die mit dem in 4.4.2 dargestellten Computerprogramm berechneten Werte. Hierbei bedeuten:

c_0 die fiktive Maximalkonzentration, bezogen auf die im Versuch herrschende Terpenkonzentration im Badewasser (s. Tab. 1) in ng/g Blut

C_0 die sogenannte "normierte" fiktive Maximalkonzentration, bezogen auf eine Terpenkonzentration von 1 g/100 l Badewasser in ng/g Blut

Nachdem die resorbierte Terpenmenge im Blut der Terpenkonzentration im Badewasser direkt proportional ist (RÖMMELT, 70), gilt:

Normierte fiktive Maximalkonzentration = $\frac{\text{fiktive Maximalkonzentration}}{\text{Badewasserkonzentration des Monoterpens}}$

$$C_0 = \frac{c_0}{(\text{Terpen})} \quad (10)$$

$T_{1/2}$ die Halbwertszeit in Minuten

r der Korrelationskoeffizient, als Maß für die Güte der Anpassung,

(Terpen) die Konzentration des Terpens im Badewasser des Versuchs in g/100 l,

(Nic) die Konzentration von Methyl- und Benzylnicotin zu gleichen Teilen im Badewasser in g/100 l

In Versuch 11 betrug die Badezeit nur 13 Minuten, da aber die resorbierte Terpenmenge im Blut der Badeauer (SCHWAB, 80) direkt proportional ist, wurden die Werte für die fiktiven Anfangskonzentrationen linear umgerechnet. Die Tabellen 8 bis 12 zeigen bereits die korrigierten Werte.

Versuch	Korrelations- koeffizient r	Halbwertszeit $T_{1/2}$ min	fiktive Anfangskonzentration		Konzentration im Badewasser	
			C_0 ng/g	normiert C_0 ng/g	α -Pinen g/100 l	Nicotinat g/100 l
1	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
2	0,984	99	23,0	181,3	0,127	4,09
3	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
4	"	-	-	-	-	-
5	1,0	58	34,5	271,9	0,127	4,09
6	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
7	0,994	72	86,8	15,9	5,45	2,05
8	0,763	88	126,0	22,2	5,68	2,05
9	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
10	0,978	64	583,1	102,7	5,68	-
11	0,942	93	158,1	27,8	5,68	-
12	0,633	74	148,9	52,4	2,84	-
13	0,917	60	19,6	6,9	2,84	-
14	0,996	69	71,7	25,2	2,84	-
15	0,774	100	22,3	7,9	2,84	2,05
16	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
17	"	-	-	-	-	-
18	0,998	95	41,1	14,5	2,84	-

Tabelle 8: Fiktive und auf 1,00 g α -Pinen/100 l Badewasser normierte Blutspiegelkonzentration nach einem 20minütigen Vollbad

Versuch	Korrelations- koeffizient	Halbwertszeit $T_{1/2}$ min	fiktive Anfangskonzentration		Konzentration im Badewasser	
			ng/g	normiert ng/g	β -Pinen g/100 l	Nicotinat g/100 l
1	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
2	0,952	84	6,4	200	0,032	4,09
3	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
4	"	-	-	-	-	-
5	"	-	-	-	-	-
6	"	-	-	-	-	-
7	"	-	-	-	-	-
8	0,972	56	331	58,3	5,68	2,05
9	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
10	0,981	61	713	126	5,68	-
11	0,978	84	222	39	5,68	-
12	0,999	62	151	53,3	2,84	-
13	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
14	0,989	65	70,5	24,8	2,84	2,05
15	0,839	83	33,8	11,9	2,84	-
16	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
17	0,963	83	121	42,5	2,84	2,05
18	nicht auswertbar	-	-	-	-	-

Tabelle 9: Fiktive und auf 1,00 g β -Pinen/100 l normierte Blutspiegelkonzentration nach einem 20minütigen Vollbad

Versuch	Korrelations- koeffizient	Halbwertszeit $T_{1/2}$ min.	fiktive Anfangskonzentration		Konzentration im Badewasser	
			ng/g	normiert ng/g	Diptenten g/100 l	Nicotinat g/100 l
1	0,985	40	580,4	1303	0,45	4,09
2	0,986	56	336,4	755	0,45	4,09
3	0,986	45	161,2	362	0,45	4,09
4	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
5	0,980	56	125,1	281	0,45	4,09
6	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
7	0,991	56	165,7	30,4	6,55	2,05
8	0,929	43	422,2	74,3	5,45	2,05
9	0,957	86	305,9	53,8	5,68	2,05
10	0,949	50	1098,0	193,0	5,68	-
11	0,935	54	673,1	118,0	5,68	-
12	0,982	65	588,1	207,0	2,84	-
13	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
14	0,992	50	113,9	40,1	2,84	2,05
15	0,966	40	88,8	31,3	2,84	-
16	0,998	49	75,5	26,6	2,84	-
17	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
18	0,71	63	93,1	32,8	2,84	-

Tabelle 10: Fiktive und auf 1,00 g Diptenten/100 l normierte Blutspiegelkonzentration nach einem 20minütigen Vollbad

Versuch	Korrelations- koeffizient	Halbwertszeit $T_{1/2}$ min.	fiktive Anfangskonzentration		Konzentration im Badewasser	
			ng/g	ng/g	Cineol g/100 l	Nicotinat g/100 l
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	0,992	78	77,0	13,6	5,68	2,05
8	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
9	"	-	-	-	-	-
10	"	-	-	-	-	-
11	0,997	110	59,6	10,5	5,68	2,05
12	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
13	"	-	-	-	-	-
14	0,999	66	25,0	8,8	2,84	2,05
15	0,999	36	44,0	15,5	2,84	-
16	0,971	68	29,9	10,5	2,84	-
17	0,983	95	32,1	11,3	2,84	2,05
18	0,985	79	32,8	11,6	2,84	-

Tabelle 11: Fiktive und auf 1,00 g Cineol/100 l normierte Blutspiegelkonzentration nach einem 20minütigen Vollbad

Versuch	Korrelations- koeffizient	Halbwertszeit $T_{1/2}$ min.	fiktive Anfangskonzen- tration		Konzentration im Badewasser	
			ng/g	ng/g normiert	Borneol g/100 l	Nicotinat g/100 l
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	0,784	59	7,40	2,61	2,84	2,05
15	0,958	55	8,00	2,82	2,84	-
16	0,995	66	17,10	6,03	2,84	-
17	0,995	101	12,30	4,33	2,84	2,05
18	0,994	83	10,90	3,83	2,84	-

Tabelle 12: Fiktive und auf 1,00 g Borneol/100 l normierte Blutspiegelkonzentration nach einem 20minütigen Vollbad

Versuch	Korrelations- koeffizient	Halbwertszeit $T_{1/2}$ min.	fiktive Anfangskonzentration		Konzentration im Badewasser	
			ng/g	ng/g	Campher g/100 l	Nicotinat g/100 l
1	0,998	74	10,8	4,0	2,73	4,09
2	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
3	0,976	54	22,1	8,1	2,73	4,09
4	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
5	0,976	76	20,6	7,6	2,73	4,09
6	0,989	72	26,4	5,8	4,55	0,91
7	0,961	97	44,6	6,5	6,82	2,05
8	0,955	80	281,6	40,0	7,05	2,05
9	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
10	"	-	-	-	-	-
11	0,915	88	70,0	12,3	5,68	-
12	1,00	74	104,2	36,7	2,84	-
13	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
14	0,998	93	24,0	5,7	4,20	2,05
15	0,919	91	11,4	5,0	2,84	-
16	nicht auswertbar	-	-	-	-	-
17	"	-	-	-	-	-
18	"	-	-	-	-	-

Tabelle 13: Fiktive und auf 1,00 g Campher/100 l normierte Blutspiegelkonzentration nach einem 20minütigen Vollbad

4.4.4 Graphische Darstellung des Blutspiegelverlaufs von α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher, Borneol

Abbildung 7 bis 12 zeigen graphisch den Verlauf der Terpenkonzentration (ng/g) im Blut in Abhängigkeit von der Zeit, nach einem zwanzigminütigen Vollbad. Die Werte sind bezogen auf eine Konzentration von 1 g Monoterpen in 100 l Badewasser. Am Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate kann die "normierte" fiktive Maximalkonzentration abgelesen werden.

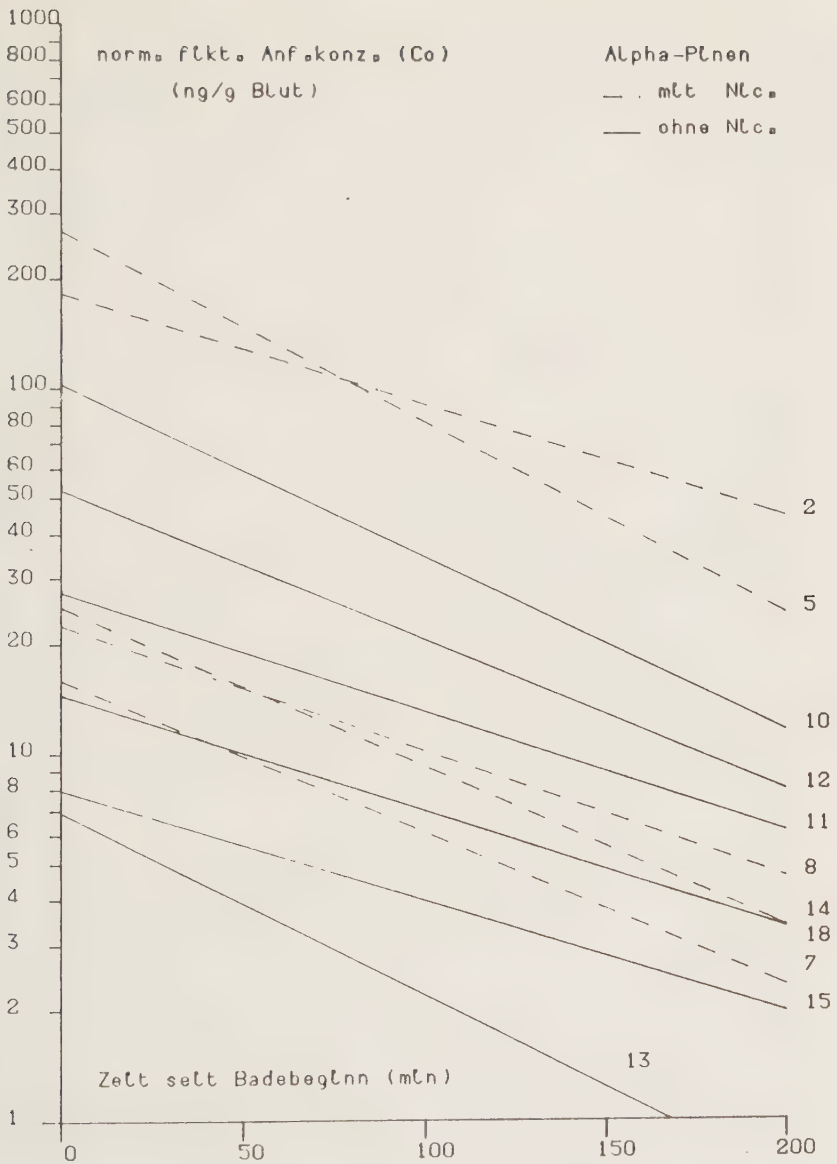


Abbildung 7

Blutspiegelverlauf von α -Pinen nach einem 20minütigen Vollbad bei 1 g α -Pinen in 100 l Badewasser

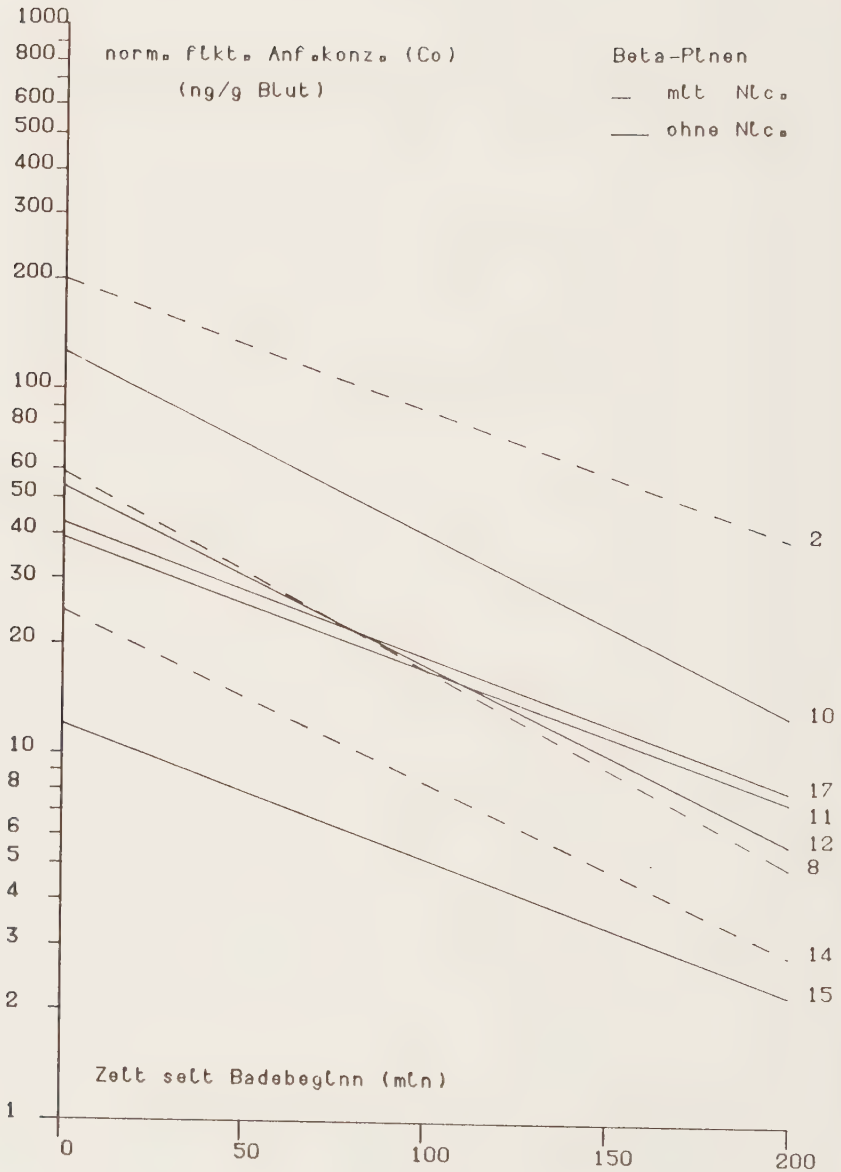


Abbildung 8

Blutspiegelverlauf von β -Pinen nach einem 20minütigen Vollbad bei 1 g β -Pinen in 100 l Badewasser

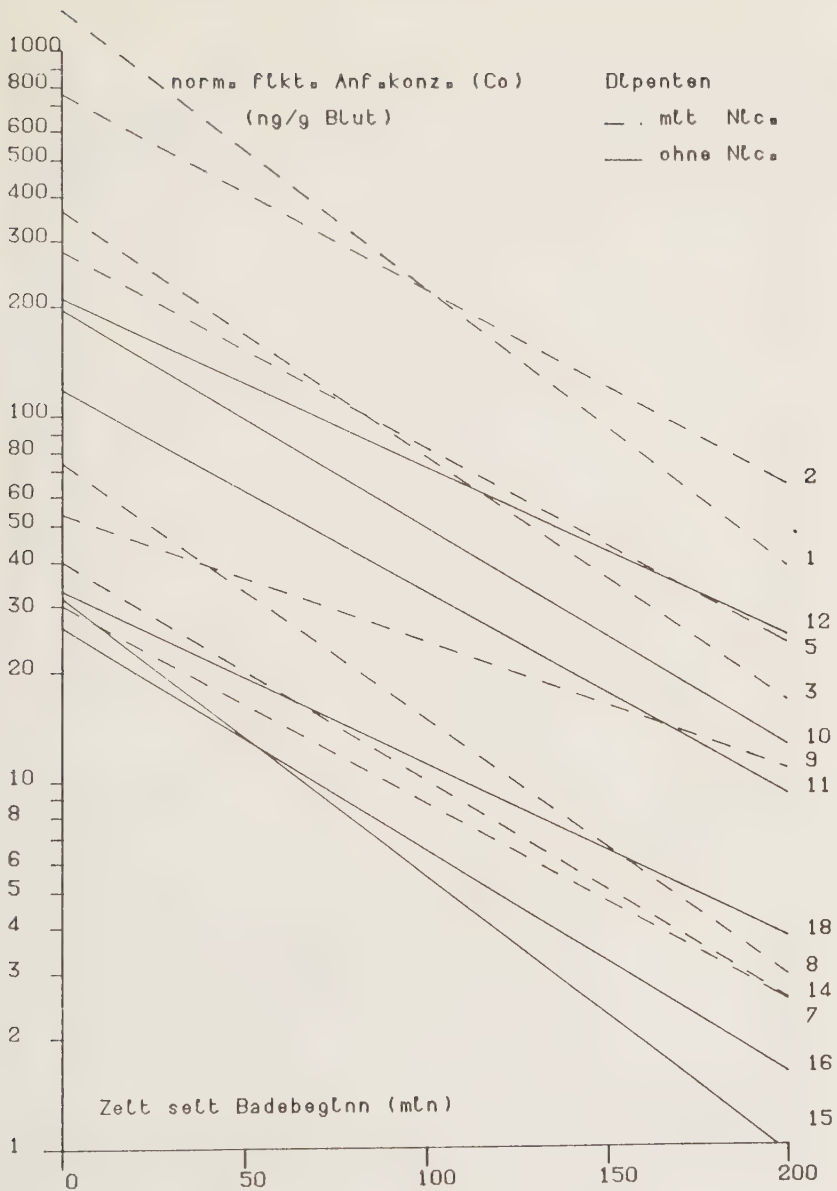


Abbildung 9

Blutspiegelverlauf von Dipenten nach einem 20minütigen Vollbad bei 1 g Dipenten in 100 l Badewasser

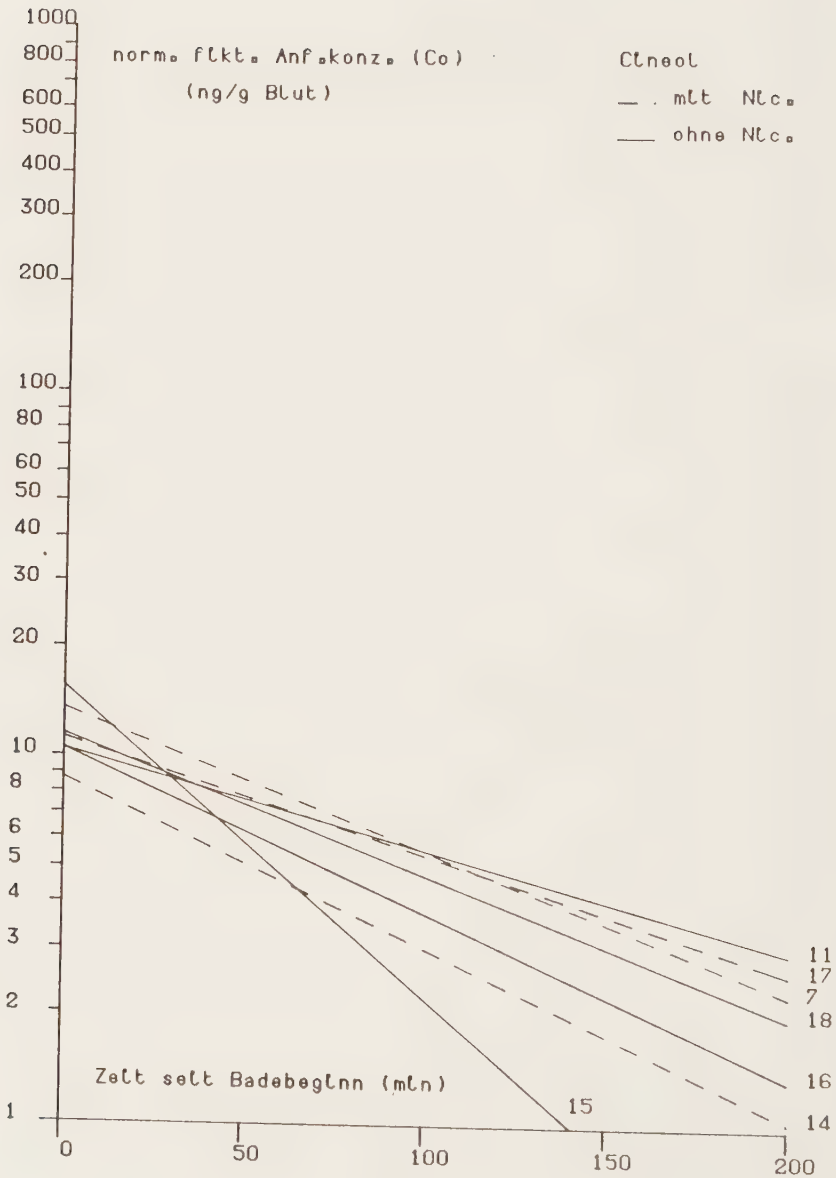


Abbildung 10

Blutspiegelverlauf von Cineol nach einem 20minütigen Vollbad bei 1 g Cineol in 100 l Badewasser

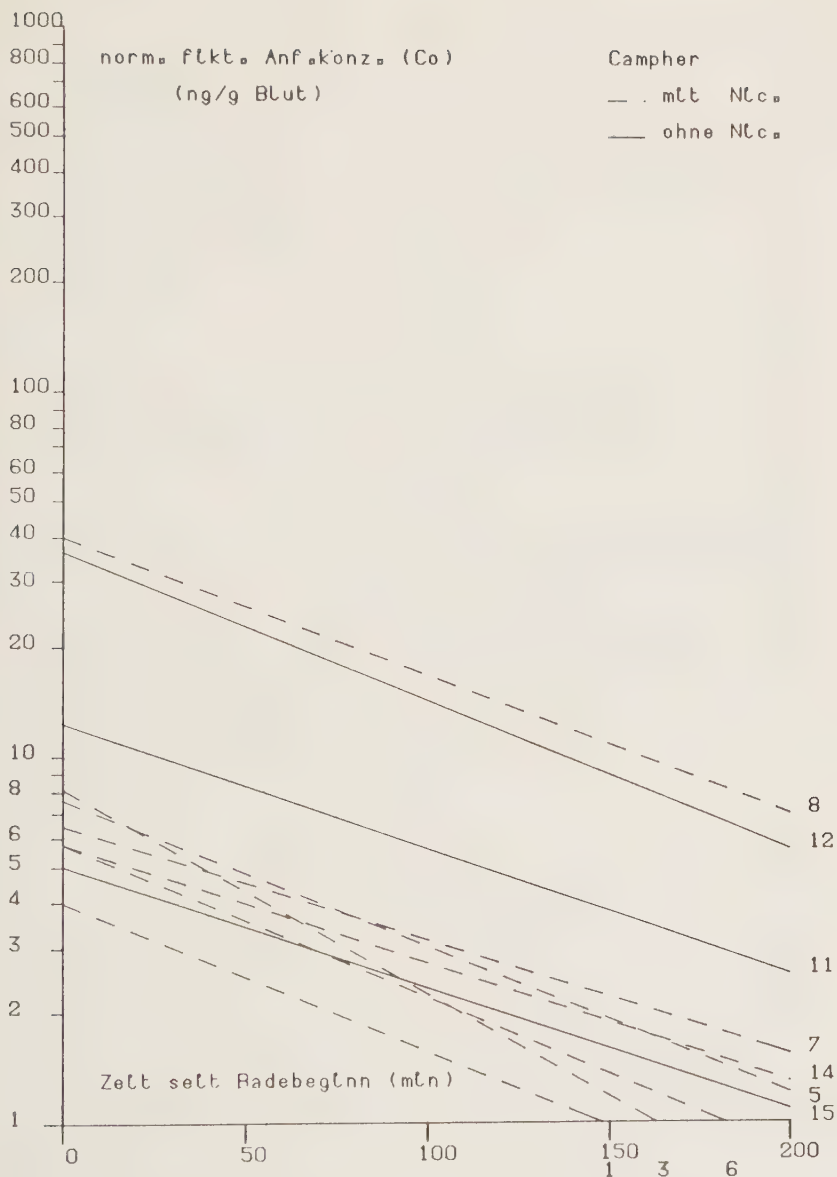


Abbildung 11

Blutspiegelverlauf von Campher nach einem 20minütigen Vollbad bei 1 g Campher in 100 l Badewasser

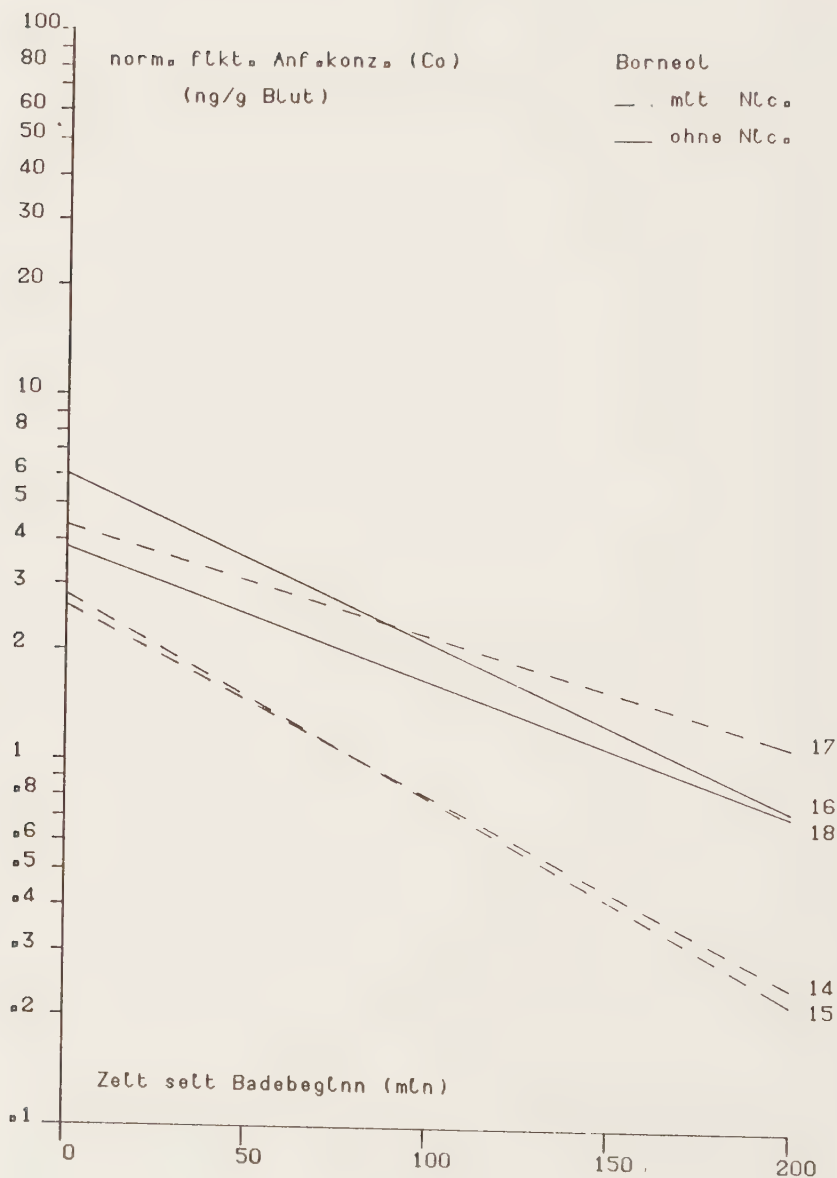


Abbildung 12

Blutspiegelverlauf von Borneol nach einem 20minütigen Vollbad bei 1 g Borneol in 100 l Badewasser

4.5 Der Verlauf des Blutdruckes während einiger Badeversuche

Bei einigen Versuchen wurde der Blutdruck nach Riva Rocci am Oberarm jeweils vor und nach dem Vollbad in bestimmten, etwa halbstündigen Intervallen gemessen. Die gewonnenen Werte sind in Tabelle 14 dargestellt.

Allgemein läßt sich folgendes sagen:

- Nach einem Vollbad (Warm-) verringert sich der systolische Blutdruck um etwa 15 bis 20 mm Hg, während der diastolische Wert nahezu konstant bleibt, bzw. nur geringfügig (5 mm Hg) absinkt.
- Diese Erniedrigung des Blutdruckes blieb bis zum Ende der Beobachtung, in unserem Fall bis zu drei Stunden nach dem Bad, erhalten.

Abbildung 13 und 14 zeigen graphisch die Abweichung des systolischen und diastolischen, peripheren Blutdruckes (Differenzwerte) in Abhängigkeit von der Zeit, gemittelt über alle Messungen, mit Angabe der Streubreite.

Tabelle 13

Der Blutdruck im Verlauf einiger Badeversuche
(20minütiges Vollbad)

Versuch	vorher	nachher							
2	130/80	110/80 (25) -20/-	135/80 (55) + 5/ 0	130/80 (93) 0/ 0					
3	110/80	120/70 (25) +10/-10	100/70 (35) -10/-10	100/70 (60) -10/-10					
5	140/80	140/80 (25)	120/80 (33) -20/ 0	120/80 (65) -20/ 0	120/80 (105) -20/ 0	120/80 (135) -20/ 0	120/80 (175) -20/ 0		
7	120/80	100/70 (25) -20/-10	100/70 (35) -20/-10	90/75 (70) -30/-5	90/70 (110) -30/-10				
8	125/75		105/70 (35) -20/-5	100/70 (70) -25/-5	90/65 (105) -35/-5	100/70 (140) -25/-5	100/70 (175) -25/-5		74
9	110/70	100/70 (25) -10/ 0	95/70 (45) -15/ 0	95/70 (70) -15/ 0	95/70 (105) -15/ 0	90/70 (140) -20/ 0	90/70 (175) -20/ 0		
10	110/70	150/90 (25) +40/+20			105/70 (95) -5/ 0	95/65 (125) -15/ 0	95/65 (180) -15/ 0		
11	110/70	115/80 (25) +5/-10	95/65 (70) -15/-5		95/70 (80) -15/ 0				
13	110/65	105/65 (25) -5/ 0	105/70 (70) -5/+5			110/70 (120) 0/+5			

Blutdruck nach Riva Rocci, in Klammern Zeit in Minuten seit Badebeginn,
darunter Abweichung gegenüber dem Blutdruck vor dem Bad (mm Hg)

Abbildung 13

Systolischer Blutdruck
Abweichungen vom Mittelwert (120)
nach einem 20minütigen Vollbad

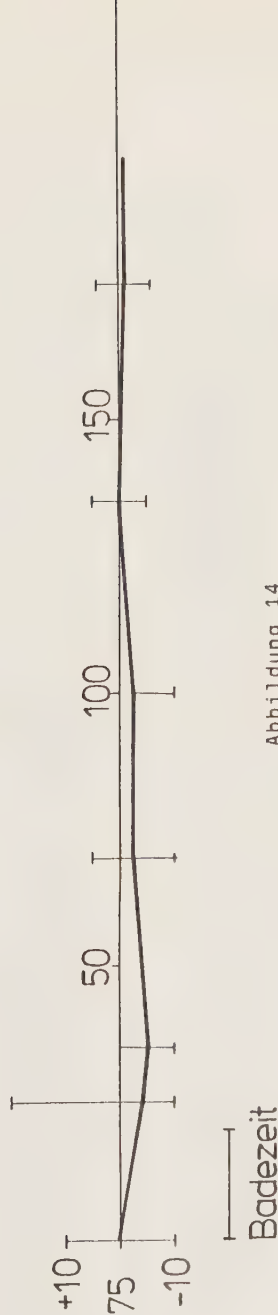
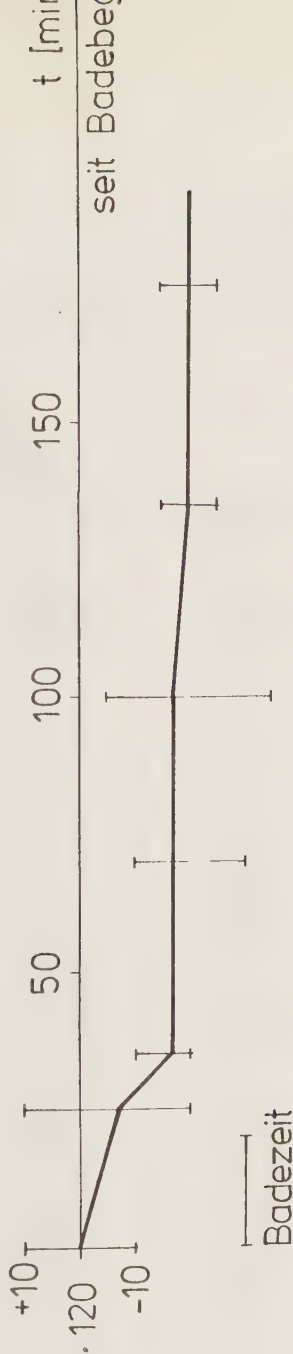


Abbildung 14

Diastolischer Blutdruck
Abweichungen vom Mittelwert (75)
nach einem 20minütigen Vollbad

4.6 Gegenüberstellung der Halbwertszeiten der einzelnen Terpene aus den Versuchen mit und ohne Nicotinsäureesterzusatz

Im folgenden wird aus allen Versuchen ohne Nicotinatzusatz eine mittlere Halbwertszeit für ein Monoterpen errechnet. Zu dieser mittleren Halbwertszeit wird dann die ebenfalls gemittelte Halbwertszeit aus den Badeversuchen mit Nicotinatzusatz in Beziehung gesetzt (Tabelle 15). Die Halbwertszeiten aus den Versuchen ohne Nicotinatzusatz entsprechen 100 %, angegeben ist der prozentuale Unterschied.

Substanz	mittlere Halbwertszeit ohne Nicotinatzusatz	mittlere Halbwertszeit mit Nicotinatzusatz	prozentualer Unterschied (ohne Nicotinat = 100 %)
	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)	
α -Pinen	81	77	95,1 %
β -Pinen	73	72	98,6 %
Dipenten	54	54	100,0 %
Cineol	73	80	109,6 %
Campher	81	79	97,5 %
Borneol	68	80	117,7 %

Tabelle 15: Halbwertszeiten einiger Terpene im Blut nach einem 20minütigen Vollbad

Abbildung 15 zeigt graphisch die mittleren Halbwertszeiten der einzelnen Terpene.

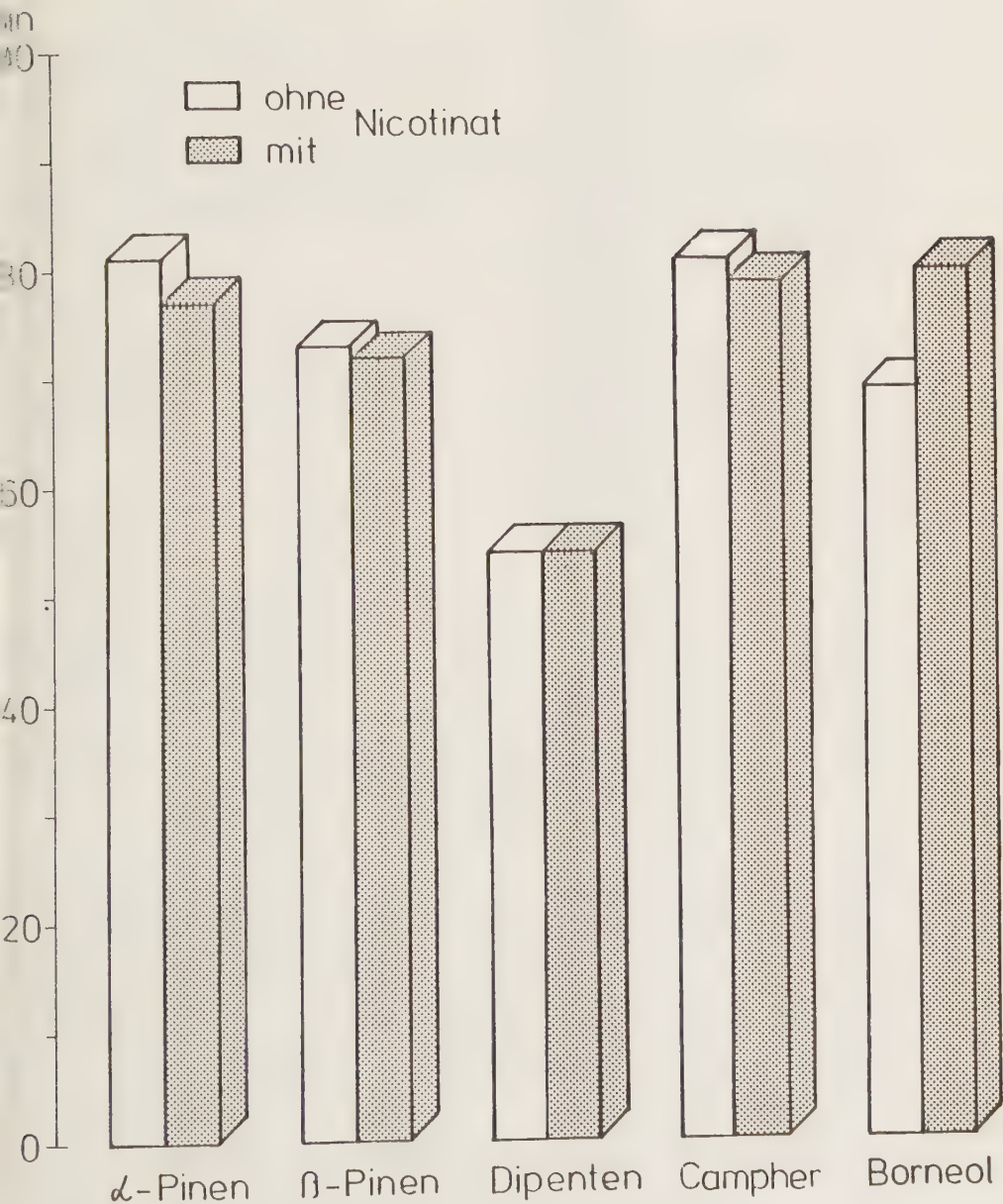


Abbildung 15

Mittlere Halbwertszeit im Blut (Mittelwerte) mit und ohne Nicotinatzusatz bei 1 g Monoterpen in 100 l Badewasser

4.7 Gegenüberstellung der fiktiven Anfangskonzentration im Blut der einzelnen Terpene aus den Versuchen mit und ohne Nicotinsäureesterzusatz

Analog zum Abschnitt 4.6 wird nun die mittlere fiktive Maximalkonzentration im Blut aus den Badeversuchen mit Nicotinat-zusatz zu der aus den Versuchen ohne Nicotinat-zusatz in Beziehung gesetzt (Tabelle 16).

Substanz	mittlere fiktive Maximalkonzentration ohne Nicotinat-zusatz	mittlere fiktive Maximalkonzentration mit Nicotinat-zusatz	prozentualer Unterschied (ohne Nicotinat = 100 %)
	C_0 (ng/ g Blut)	C_0 (ng/g Blut)	
α -Pinen	35,4	103	291,0 %
β -Pinen	57,6	81,5	141,5 %
Dipenten	102	219	214,7 %
Cineol	13,9	11,2	80,6 %
Campher	14,7	12,0	81,6 %
Borneol	4,23	3,47	82,0 %

Tabelle 16: Fiktive Anfangskonzentration einiger Terpene im Blut nach einem 20minütigen Vollbad bei 1 g Monoterpen in 100 l Badewasser.

Tabelle 16 zeigt, daß die Substanzen α -Pinen, β -Pinen, Dipenten unter dem Einfluß von Nicotinsäureestern bei Resorption durch die Haut eine höhere Blutspiegelkonzentration erreichen. So ist bei Nicotinat-zusatz die im Venenblut gefundene Menge an α -Pinen 2,9 mal, an β -Pinen 1,4 mal und an Dipenten 2,2 mal höher wie ohne Nicotinat-zusatz im Badewasser.

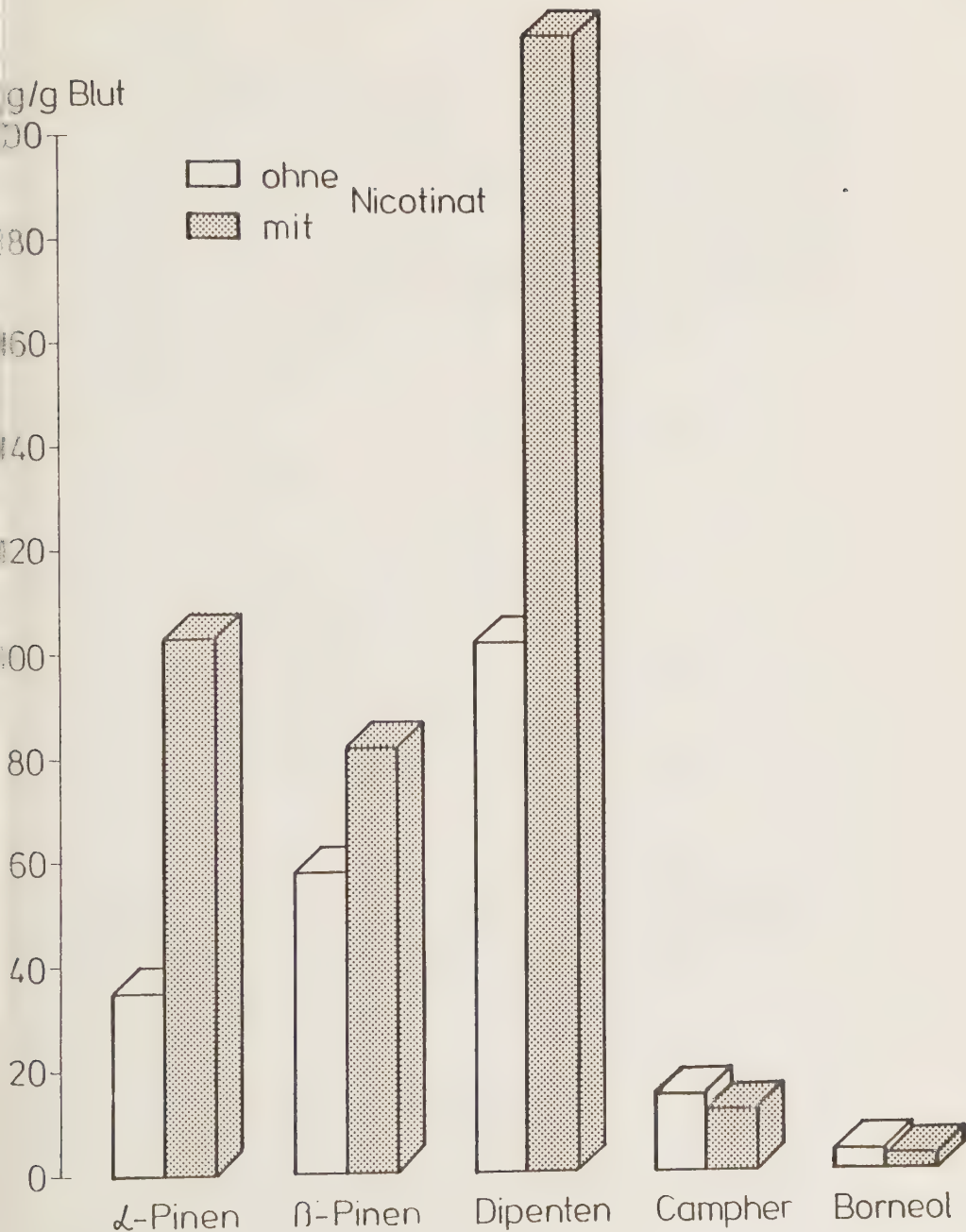


Abbildung 16

Fiktive Anfangskonzentration im Blut (Mittelwerte) mit und ohne Nicotinatzusatz bei 1 g Monoterpen in 100 l Badewasser

Im Gegensatz hierzu ist die im Blut gefundene Menge an Cineol, Campher und Borneol bei Nicotinatzusatz geringer. Diese drei Terpene erreichen nur noch den etwa 0,8fachen Wert der Blutspiegelkonzentration wie ohne Nicotinatzusatz.

Abbildung 16 zeigt graphisch die mittleren fiktiven Maximalkonzentrationen der einzelnen Terpene.

4.8 Bestimmung der resorbierten Substanzmengen an Monoterpen im Vergleich zu Wasser

Da die Verteilungsräume für die Terpene α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher, Borneol nicht genau bekannt sind, wird das Verhältnis aus Distributionskoeffizient (DK) und Standard-Haut-Permeation (SHP) angegeben. Würden sich diese Substanzen z. B. nur auf die extrazelluläre Flüssigkeit verteilen, für die $DK = 0,25$ gilt, ergäbe sich die perkutane Resorption aus dem Quotienten $0,25/(DK/SHP)$.

Der Quotient (DK/SHP) wird berechnet nach folgender Formel:

$$\frac{DK}{SHP} = \frac{F \cdot c_{\text{Badew.}}}{c_{\text{Blut}} \cdot \text{Kögew.}} \quad \left(\frac{\text{cm}^2}{\mu\text{g/ml}} \frac{\mu\text{g/ml}}{\text{ml}} = \frac{\text{cm}^2}{\text{ml}} \right) \quad \text{wobei}$$

DK	= Distributionskoeffizient
SHP	= Standard-Haut-Permeation
F	= Körperoberfläche $1,8 \text{ m}^2$
$c_{\text{Badew.}}$	= Monoterpenkonzentration im Badewasser ($10 \mu\text{g/ml}$)
c_{Blut}	= Monoterpenkonzentration im Blut (norm. fikt. Maximalkonzentration C_0) ($\mu\text{g/ml}$)
Kögew.	= Körpergewicht eines mittleren, jungen Erwachsenen (75 000 ml)

Tabelle 17 und 18 zeigen die Werte für DK/SHP und $0,25/(DK/SHP)$ der einzelnen Terpene. Zusätzlich ist der Wert von Wasser angegeben, so daß man sofort erkennt, ob das betreffende Terpen besser oder schlechter resorbiert wird (nach Angaben von PRATZEL, mündliche Mitteilung, 1984).

Substanz	Blutkonzentration ng/ml	DK/SHP cm ² /ml	0,25/(DK/SHP) μl/cm ²
α-Pinen	35,4	67,8	3,69
β-Pinen	57,6	41,7	6,00
Dipenten	102	23,5	10,63
Cineol	13,9	173	1,45
Campher	14,7	163	1,53
Borneol	4,23	567	0,44

Tabelle 17: DK/SHP und 0,25/(DK/SHP) verschiedener Terpene,
nach einem 20minütigen Vollbad, ohne
Nicotinatzusatz

Substanz	Blutkonzentration ng/ml	DK/SHP cm ² /ml	0,25/(DK/SHP) μl/cm ²
α-Pinen	103	23,3	10,7
β-Pinen	81,5	29,5	8,49
Dipenten	219	11,0	22,8
Cineol	11,2	214	1,17
Campher	12,0	200	1,25
Borneol	3,47	692	0,36
Wasser	-	-	1,00

Tabelle 18: DK/SHP und 0,25/(DK/SHP) verschiedener Terpene,
nach einem 20minütigen Vollbad, mit
Nicotinatzusatz

5. DISKUSSION

5.1 Zuverlässigkeit der Ergebnisse

5.1.1 Genauigkeit der Bestimmungsmethode

Die Blutproben aus den Badeversuchen wurden mit Hilfe der Gas-Flüssigkeitschromatographie bestimmt. Die über den gesamten Untersuchungszeitraum von 150 Minuten im Vollblut nachweisbaren Terpenkonzentrationen lagen deutlich über der Nachweisgrenze. Apparative Fehler wurden durch regelmäßige Überprüfung mit entsprechenden Eichlösungen vermieden, wobei aus früheren Versuchsreihen (RÖMMELT und Mitarbeiter, 58) mit einem statistischen Fehler von $\pm 10\%$ zu rechnen ist. Die Gas-Flüssigkeitschromatographie als quantitative Bestimmungsmethode für ätherische Öle im Nanogrammbereich erfüllte demnach die gestellten Anforderungen.

5.1.2 Fehlermöglichkeit bei der Analyse der Blutproben

Trotz der ausreichenden Genauigkeit der gaschromatographischen Bestimmungsmethode ergaben sich bei einzelnen Versuchen stark abweichende Werte. Diese Ergebnisse, die im Hinblick auf den Kurvenverlauf herausfielen, wurden für die Kurvenanpassung nicht berücksichtigt. Einige Fehlermöglichkeiten sind hier kurz aufgelistet:

- nicht erkennbare Leckstellen bei der Anreicherung der Terpene aus dem Vollblut,
- Verunreinigung in den verwendeten Glasgefäßen,
- Memoryeffekt der benutzten Adsorptionssäulen,
- alimentäre Kohlenwasserstoffe im Blut, die die gleiche Retentionszeit aufweisen, wie die Terpene.

5.1.3 Einfluß des Hautzustandes auf die Terpenresorption

Veränderungen der Haut, wie Hautreizungen und -verletzungen können die perkutane Terpenresorption erheblich beeinflussen. Bereits geringste Hautläsionen, beispielsweise ein Nadelstich, Kratz- und Schnittwunden, Abschürfungen, entzündete Haarfollikel, und Hautdefekte durch keratolytische Externa, führen lokal zu verstärkter Wirkstoffresorption, wobei die Resorptionszahlen im betroffenen Hautgebiet um drei bis vier Zehnerpotenzen höher liegen (PRATZEL, 66).

Eine gründliche Körperreinigung mit Seife oder synthetischen Detergentien vor dem Badeversuch führt durch Abrieb der oberen Zellschichten des Stratum corneum disjunctum und Entfernung der Fett- und Schmutzbestandteile zu einer Verkürzung von Diffusionsweg und -zeit zur Barriere des Stratum corneum conjunctum. Somit erfolgt ein schnellerer Wirkstoffeintritt in den Organismus (KLEINSCHMIDT et al., 46).

Wie bereits in Absatz 3.1 erwähnt, wurde bei der Versuchsdurchführung und Vorinformation der Probanden auf diese Punkte besonderes Augenmerk gelegt. Erkennbare Hautverletzungen lagen bei keiner Versuchsperson vor. Trotzdem mußten die Ergebnisse mehrerer Versuche verworfen werden, da sich für die abweichenden Werte keine Erklärung fand.

5.1.4 Beeinflussung der perkutanen Resorption durch zusätzliche inhalative Wirkstoffaufnahme

Bei warmen Bäderanwendungen mit Kräuterzusätzen gelangen wirkstoffhaltige Dämpfe über den Respirationstrakt auch in die Blutbahn. Da nach KEIFFENHEIM (45) die meisten aerogen aufgenommenen Wirkstoffmengen teilweise um bis zu zwei Zehnerpotenzen unterhalb der perkutan resorbierten Wirkstoffmengen liegen, wurde der inhalativ aufgenommene Anteil nicht berücksichtigt.

5.2 Wertung der Ergebnisse im Hinblick auf die Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Welche Mengen an Monoterpenen werden im Vollbad perkutan resorbiert?
- Ändert sich die resorbierte Menge an Monoterpenen unter dem Einfluß von Nicotinsäureestern?
- Ändert sich die Halbwertszeit im Blut der untersuchten Monoterpene unter dem Einfluß von Nicotinsäureestern?
- Wie verhält sich der periphere Blutdruck während eines Badeversuches?

5.2.1 Therapeutische und pharmakologische Wirkung ätherischer Öle in Badezusätzen

Bei der Verwendung von Wirkstoffen in Badezusätzen muß grundsätzlich von zwei Überlegungen ausgegangen werden:

1. Soll der Wirkstoff seinen therapeutischen Effekt direkt an der Haut oder in der Haut bewirken, so ist ein entsprechender Depoteffekt in der Haut wünschenswert. Die Resorption steht hierbei im Hintergrund. Im weiteren Sinne gehören hierzu Kosmetika, im engeren Sinn z. B. ein Kamillen-Ölbad, das bei Ekzemen, Abszessen, Decubitus, Furunkulosen, Pyodermien, Panaritien, Ulcus cruris (Unterschenkelgeschwür) und eiternden Wunden indiziert ist.
2. Bei Indikationen, die einen therapeutischen Effekt in verschiedenen Körperorganen erwarten lassen, ist dagegen die Resorption durch die Haut und in das Gefäßsystem notwendig, um die erforderliche Dosis-Wirkungs-Schwelle zu überschreiten. Hier sei das Eucalyptus-Ölbad und das Thymian-Ölbad,

das bei Katarrhen der Luft- und Atmungsorgane, Asthma bronchiale, Bronchiektasen und bei Tracheitis angewendet wird, kurz erwähnt. Stoffwechselbäder und Fichtennadel-Ölbäder (gegen rheumatische Beschwerden, Ischias, Lumbago, Bandscheibenschäden, Muskelschmerzen und -zerrungen) gehören ebenfalls zu dieser Gruppe.

Eine entscheidende und bedeutsame Größe für die pharmakologische Wirksamkeit ist die Konzentration eines Pharmakons am Wirkort. Diese Rezeptorkonzentration hängt einerseits von der Dosis und andererseits von dem Verteilungsraum ab, in dem sich die Substanz befindet. Verteilungsraum und Verteilungsgeschwindigkeit sind abhängig von der Applikationsform und den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Pharmakons. Für die perkutane Resorption ergibt sich unter diesen Aspekten folgende Überlegung:

Limitiert durch die Barriereeigenschaft des Stratum corneum conjunctum erfolgt die Resorption durch die Haut am langsamsten von allen Applikationsformen. Dies wird quantitativ jedoch wieder kompensiert durch die große Körperoberfläche von 1,9 bis 2,1 m², wobei mit diesem Wert die Oberflächenvergrößerung durch die Hautanhangsgebilde (Haarbälge, -follikel, Glandulae) noch nicht eingerechnet ist. Unter Umständen können so beim Auftragen eines Pharmakons auf große Körperflächen auch toxische Dosen durch die Haut resorbiert werden (LUCAS, 55, WÜTRICH, 87, LUDERSCHMIDT et al., 56). In der Balneotherapie wird beim Vollbad nahezu die gesamte Haut als Resorptionsfläche genutzt.

Die niedermolekularen Kohlenwasserstoffe α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher, Borneol, sowie Benzyl- und Methyl-nicotinat erfüllen aufgrund ihres geringen Molekulargewichts von 136 bis 213 und einer Molekülgröße unter 0,2 μ m, sowie durch ihre lipophilen Eigenschaften die Bedingungen einer guten Hautpermeation.

5.2.2 Bestimmung der resorbierten Substanzmengen an Monoterpenen unter Berücksichtigung möglicher Verteilungsräume

Die durch die Haut permeierten Terpenmoleküle diffundieren aufgrund ihrer für die Resorption günstigen chemischen Eigenschaften frei in die interstitiellen und intravasalen Räume. Die dilatierten Hautgefäße ermöglichen einen schnellen Weitertransport und eine rasche sekundäre Verteilung der resorbierten Wirkstoffe in alle ihnen zugänglichen Verteilungskompartimente des Körpers. Bei diesen guten Diffusionsbedingungen ist anzunehmen, daß nach kurzer Zeit die gefundenen Terpenkonzentrationen intravasal und extravasal in gleicher Größenordnung vorhanden sind.

Für die Schätzung des tatsächlichen Terpengehaltes im menschlichen Körper werden Angaben über Verteilungskompartimente bei einem jungen Mann auf ein Körpergewicht von 75 kg umgerechnet (nach EDELMAN und LEIPMAN, in DEETJEN, BOYLAN, KRAMER, 21).

Plasma	45 ml/kg Kögew. = 3375 ml/75 kg Kögew.
Interstitielle Flüssigkeit und Lymphe	120 ml/kg Kögew. = 9000 ml/75 kg Kögew.
Transzelluläre Flüssigkeit	15 ml/kg Kögew. = 1125 ml/75 kg Kögew.
	180 ml/kg Kögew. = 13500 ml/75 kg Kögew.

Bei der Annahme, daß die Terpene nach der Gleichgewichtseinstellung im Blut, im Plasma und in der Lymphe, in der interstitiellen und transzellulären Flüssigkeit sowie im Fettgewebe in näherungsweise gleicher Konzentration vorhanden sind, ergeben sich folgende Verteilungsräume:

Verteilungsraum A:	Venenblut	1 ml
Verteilungsraum B:	Gesamtblut	6000 ml
Verteilungsraum C:	Blut, Lymphe, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit	13500 ml
Verteilungsraum D:	Blut, Lymphe, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit einschließlich Fettgewebe (mittlere Dichte $\approx 0,6 \cdot 10^3 \text{ kg m}^{-3}$)	120000 ml

Hierbei sind schwer zugängliche Räume, wie festes Bindegewebe, Knorpel und Knochen, die einen extrazellulären Flüssigkeitsanteil von 90 ml/kg bzw. 6750 ml/75 kg Körpergewicht aufweisen, nicht einbezogen. In Tabelle 19 und 20 sind die Terpenmengen in den o. g. Verteilungsräumen dargestellt. Die resorbierten Mengen sind die gemittelten Werte aus den Versuchen und beziehen sich auf eine Substanzkonzentration von 1 g Terpen/100 l Badewasser, sowie eine Badezeit von 20 Minuten.

Substanz (Terpen)	V e r t e i l u n g s r a u m				
	A	B	C	D	
α -Pinen	35,4 ng	212 μg	478 μg		4,25 mg
β -Pinen	57,6 ng	346 μg	778 μg		6,91 mg
Dipenten	102 ng	612 μg	1,38 μg		12,2 mg
Cineol	13,9 ng	83,4 μg	187 μg		1,67 mg
Campher	14,7 ng	88,2 μg	199 μg		1,76 mg
Borneol	4,23 ng	25,4 μg	57,1 μg		0,51 mg

Tabelle 19: Terpenmenge in den verschiedenen Verteilungsräumen nach einem 20minütigen Vollbad und 1 g Monoterpen in 100 l Badewasser, ohne Nicotinatzusatz

Substanz (Terpen)	V e r t e i l u n g s r a u m					
	A		B		C	D
α -Pinen	103	ng	618	μ g	1,39 mg	12,4 mg
β -Pinen	81,5	ng	489	μ g	1,10 mg	9,78 mg
Dipenten	219	ng	1,31	mg	2,96 mg	26,3 mg
Cineol	11,2	ng	67,2	μ g	151 μ g	1,34 mg
Campher	12,0	ng	72,0	μ g	162 μ g	1,44 mg
Borneol	3,47	ng	20,8	μ g	46,9 μ g	0,42 mg

Tabelle 20: Terpenmengen in den verschiedenen Verteilungsräumen nach einem 20minütigen Vollbad und 1 g Monoterpen in 100 l Badewasser, mit Nicotinatzusatz

5.2.3 Bestimmung der Resorptionszahl

Aus den ermittelten Terpenkonzentrationen pro Milliliter Blut kann, unter Berücksichtigung möglicher Verteilungsräume, die Resorptionszahl (früher Clearance genannt) näherungsweise bestimmt werden (45, 80). Sie ist definiert als das Lösungsvolumen, in dem die pro Zeit und Flächeneinheit durch die Haut transportierte Substanzmenge ursprünglich enthalten war.

Sie wird berechnet nach der Formel:

$$C = \frac{\text{resorb. Substanzmenge}}{\text{Hautfläche} \cdot \text{Zeit}} \cdot \frac{\text{Lösungsvolumen}}{\text{Substanzmenge im Badew.}} \quad \frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2 \text{ h}}$$

resorbierte Substanzmengen: Die theoretischen Initialkonzentrationen der einzelnen Monoterpene, gemittelt über alle Versuche (siehe Tab. 19, 20) $\overline{C_0}$

Hautfläche A: 2 Quadratmeter = 20 000 cm²

Zeit (Badedauer) t: 20 Minuten = 0,33 h

Da die maximale, fiktive Konzentration C_0 auf jeweils 1 Gramm Monoterpen in 100 Liter Badewasser bezogen wurde, ist der Quotient

$$\frac{\text{Lösungsvolumen}}{\text{Substanzmenge im Badew.}} \quad \text{gleich} \quad \frac{100 \text{ l}}{1 \text{ g}}$$

Für den Verteilungsraum B Blut (6000 ml) ergeben sich daher folgende Resorptionszahlen:

α -Pinen

$$C = \frac{212 \mu\text{g} \cdot 100 \text{ l}}{20 \ 000 \text{ cm}^2 \cdot 0,3 \text{ h} \cdot 1 \text{ g}}$$

$$C = 3,18 \frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2 \text{ h}}$$

Weitere Werte siehe Tabelle 21 und 22

Substanz (Terpen)	Resorptionszahl ohne Nicotinatzusatz	Resorptionszahl mit Nicotinatzusatz
α -Pinen	$3,18 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	$9,27 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
β -Pinen	$5,19 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	$7,34 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Dipenten	$9,18 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	$19,8 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Cineol	$1,25 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	$1,01 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Campher	$1,32 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	$1,08 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Borneol	$0,38 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	$0,31 \mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$

Tabelle 21: Resorptionszahl (früher Clearance) verschiedener Terpene im Verteilungsraum B Gesamtblut (6000 ml) nach einem 20minütigen Vollbad, ohne bzw. mit Nicotinatzusatz im Badewasser

Aufgrund der hohen Lipoidlöslichkeit der Terpenkohlenwasserstoffe kann nach DIRNAGL und DREXEL (28, 29) sowie GREIF und MICHL (39) davon ausgegangen werden, daß die Konzentration der Terpene im Fettgewebe und anderen Kompartimenten das etwa zwanzigfache der Blutkonzentration beträgt.

Für den Verteilungsraum D errechnen sich folgende Resorptionszahlen (Tabelle 22):

Substanz (Terpen)	Resorptionszahl		Resorptionszahl	
	ohne Nicotinatzusatz		mit Nicotinatzusatz	
α -Pinen	63,6	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	185	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
β -Pinen	104	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	174	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Dipenten	184	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	393	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Cineol	25,0	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	20,20	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Campher	26,40	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	21,60	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$
Borneol	7,60	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$	6,20	$\mu\text{l cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$

Tabelle 22: Resorptionszahl (früher Clearance) verschiedener Terpene im Verteilungsraum D, Blut, Lymphe, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit, einschließlich Fettgewebe nach einem 20minütigen Vollbad, ohne bzw. mit Nicotinatzusatz im Badewasser

Die Resorptionszahl ist ein Ausdruck für die Intensität des Stofftransportes durch die Haut. Nach den ermittelten Werten nimmt die Resorbierbarkeit ab in der Reihenfolge:

- Dipenten, β -Pinen, α -Pinen, Campher, Cineol, Borneol bzw.
- Dipenten, α -Pinen, β -Pinen, Campher, Cineol, Borneol.

5.2.4 Einfluß von Methylnicotinat und Benzylnicotinat auf die Terpenresorption

Durch Vergleich der resorbierten Terpenmengen aus den Versuchen läßt sich erkennen, daß in Anwesenheit von Nicotinsäureestern im Mittel eine größere Menge Terpene über die Haut aufgenommen wird. Für die Substanzen α -Pinen, β -Pinen, Dipenten wird eine etwa 1,5 bis 3fach so hohe Konzentration gefunden wie ohne Nicotinzusatz (vgl. Tab. 16, Kap. 4.7). Von den Substanzen Cineol, Campher, Borneol wurde jedoch unter Nicotinateinfluß nur rund 85 % der ursprünglichen Menge resorbiert.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, daß die Substanzen α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, die generell schon besser (zwei- bis zwanzigmal mehr) resorbiert werden als Cineol, Campher und Borneol, unter dem Einfluß von Nicotinaten nochmals eine Resorptionssteigerung um das ca. 1,5 bis 3fache erfahren. Es könnte sein, daß bei der angewandten Konzentration und der guten Resorbierbarkeit dieser Substanzen, der geschwindigkeitsbestimmende und die Resorption limitierende Schritt nicht mehr im Stratum corneum liegt, sondern tiefer, nämlich beim Eintritt in und Abtransport durch das Kapillarsystem der Haut (Subcutis), wo sich nach dem FICK'schen Gesetz ebenfalls ein Konzentrationsgradient ergibt (vgl. 2.2.3.6 und 2.2.3.7).

Wird nun aber durch den Einfluß von Nicotinaten die Durchblutung der Kapillaren erhöht, und damit der Abtransport der bereits in die Blutbahn übergetretenen Terpene (hauptsächlich α -Pinen, β -Pinen, Dipenten) beschleunigt, können mehr Moleküle durch die Gefäßwand in die Kapillaren hindurchdiffundieren. Damit wird insgesamt eine höhere Terpenkonzentration (der schnell durch die Haut diffundierenden Terpene) im Blut resultieren.

Aufgrund der großen Streubreite unserer Ergebnisse können wir diese Theorie zwar nicht signifikant nachweisen, die gefundenen Ergebnisse lassen jedoch folgenden Schluß zu: Bei Zugabe von Nicotinsäuremethyl- und -benzylester dürfte eine Mehrresorption an Terpenen von bis zum Dreifachen des ursprünglichen Wertes, je nach Substanz und Konzentration, die Folge sein.

5.2.5 Einfluß von Methylnicotinat und Benzylnicotinat auf die Halbwertszeit im Blut der einzelnen Terpene

Die Halbwertszeiten der untersuchten Terpene aus den Vergleichsgruppen mit/ohne Nicotinatzusatz unterscheiden sich in allen Fällen um weniger als 18 %. Dieser Unterschied liegt innerhalb der Streuung und gilt nicht als signifikant (vgl. Tab. 15 und Abb. 15 Kap. 4.6). Hieraus wird gefolgert, daß Nicotinsäureester im Badezusatz und die hervorgerufene stärkere Hautdurchblutung keinen Einfluß auf die Schnelligkeit der Terpenelimination aus dem Blut haben.

5.2.6 Das Verhalten des Blutdruckes nach Riva Rocci

Nach einem Vollbad verringerte sich der systolische Blutdruck um etwa 15 bis 20 mm Hg, während der diastolische Wert nahezu konstant blieb. Diese Erniedrigung blieb bis drei Stunden nach dem Bad erhalten. Ein Unterschied zwischen Badezusätzen mit und ohne Nicotinsäureester konnte nicht festgestellt werden, bzw. liegt innerhalb der Streubreite, weshalb die beiden Gruppen auch zusammen ausgewertet wurden (vgl. Tab. 13 Abb. 13 Kap. 4.5).

Ein kleiner Anstieg des systolischen Wertes fünf Minuten nach Badeende mag darin begründet liegen, daß sich bei den betreffenden Probanden nach der "Anstrengung des Abtrocknens" der Kreislauf noch nicht wieder beruhigt hatte. Fünfzehn Minuten

nach Badeende war auch bei diesen Personen der systolische Wert um 15 bis 20 mm Hg gesunken.

In Versuch 10 war das Bad für den Probanden eine starke physische Belastung, deshalb auch der starke Anstieg des systolischen (+40 mm Hg) und des diastolischen (+20 mm Hg) Wertes, fünf Minuten nach Badeende. Jedoch zeigte sich auch hier, allerdings erst nach etwa zwei Stunden, eine Verringerung des systolischen Wertes um ca. 15 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Der diastolische Wert war bereits nach einer Stunde wieder gleich dem ursprünglichen (vgl. Tab. 13, Abb. 14 Kap. 4.5).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer experimentellen Studie wurde versucht die Frage zu klären, wie weit die perkutane Resorption ätherischer Öle während eines Vollbades durch den Zusatz von Methylnicotinat und Benzylnicotinat beeinflusst wird. Insgesamt zwölf Probanden badeten jeweils 20 Minuten in einem Kräuterbad mit und ohne Nicotinat-zusatz (4,5 g Methylnicotinat und 4,5 g Benzylnicotinat pro 200 l Badewasser). Die Ergebnisse von neun Probanden konnten für die Auswertung herangezogen werden. Als Parameter für die perkutane Resorption diente die fiktive, maximale Blutspiegelkonzentration der Monoterpene α -Pinen, β -Pinen, Dipenten, Cineol, Campher und Borneol. Nach jedem Badeversuch wurden in einem Zeitraum von 15 Minuten bis 200 Minuten nach dem Bad insgesamt fünf Blutproben entnommen und genau gewogen. Nach einem modifizierten HEAD-SPACE-Verfahren wurden die Terpene aus dem Vollblut auf einem Adsorptionsmaterial (ca. 50 mg Poropak Q der Fa. Waters, USA) angereichert und anschließend gaschromatographisch quantitativ bestimmt. Aus dem Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven wurden die fiktiven Maximalkonzentrationen im Vollblut berechnet. Bei den Badeversuchen ohne Nicotinsäureester errechnen sich Hautclearancezahlen in der Größenordnung, wie sie bereits früher von RÖMELT (70) gefunden wurden. (α -Pinen $3,18 \mu\text{l cm}^{-2} \text{h}^{-1}$, β -Pinen $5,19 \mu\text{l cm}^{-2} \text{h}^{-1}$, Dipenten $9,18 \mu\text{l cm}^{-2} \text{h}^{-1}$, Cineol $1,25 \mu\text{l cm}^{-2} \text{h}^{-1}$, Campher $1,32 \mu\text{l cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ und Borneol $0,38 \mu\text{l cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) Durch den Zusatz von Nicotinsäureestern erhöhte sich die Hautclearancezahl für α -Pinen um den Faktor 2,9, für β -Pinen um 1,7, für Dipenten um 2,1, während für die Terpene Cineol, Campher und Borneol die Clearancezahlen weitgehend unverändert blieben. Diese Befunde können dahin gedeutet werden, daß für die auch ohne Nicotinsäureesterzusatz bereits sehr gut resorbierbaren Monoterpene α -, β -Pinen, Dipenten der für die Resorption geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht mehr durch die Barriere des Stratum corneum, sondern durch den Eintritt in und den Abtransport durch das Kapillarsystem verursacht wird, während für Cineol, Campher und Borneol das Stratum corneum den für die Resorption limitierenden Faktor darstellt. Eine vermehrte periphere Hautdurchblutung durch Nicotinsäureesterzusatz bewirkt hierbei keine erhöhte Hautresorption.

7. LITERATUR

- 1 ALBERY W. J., HADGRAFT J.
 Percutaneous absorption: in vivo experiments
 J. Pharm. Pharmacol. 31, S. 140 - 147 (1979)

- 2 ALBERY W. J., GUY R. H., HADGRAFT J.
 Percutaneous absorption: transport in the dermis
 International Journal of Pharmaceutics 15,
 S. 125 - 148 (1983)

- 3 ALLENBY A. C., CREASEY N. H. et al.
 Mechanism of action of accelerants on skin
 penetration
 Brit. J. Dermatol. 81 Suppl. 4 47 (1969)

- 4 AMMON H. (Hrsg.)
 Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen
 Wissenschaftliche Verlagsges. m.b.H., Stuttgart
 1. Auflage, S. 660 ff. (1981)

- 5 ARITA T., HORI R., ANMO T., et al.
 Studies on percutaneous absorption of drugs I
 Clin. Pharmacol. Bull. 18 (5), S. 1045 (1970)

- 6 Arzneibuch, Europäisches, Bd. II
 Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1983)

- 7 Arzneimittel Codex, Deutscher, Bd. I, Bd. II
 Stammlieferung 1973 mit 3. Ergänzung 1983
 Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1983)

- 8 BAKER H.
 The effects of DMSO, DMF and DMA on the
 cutaneous barrier to water in the human skin
 J. Invest. Dermatol. 50, S. 283 (1968)

- 9 BETTLEY F. R.
 The irritant effects of soap in relation
 to epidermal permeability
 Brit. J. Dermatol. 75, S. 113 (1963)

- 10 BETTLEY F. R.
The influence of detergents and surfactants on
epidermal permeability
Brit. J. Dermatol. 77, S. 98 (1965)
- 11 BLANK I. H.
Further observations on factors which influence
the water content of the stratum corneum
J. Invest. Dermatol. 21, S. 249 (1953)
- 12 BLANK I. H., GRIESEMER R. D., GOULD E.
The penetration of an anticholinesterase
agent (SARIN) into skin ...
J. Invest. Dermatol. 29, S. 299 (1957)
- 13 BLANK I. H.
Penetration of low molekular weight alcohols
into skin
I. Effect of concentration of alcohol and
type of vehicle
J. Invest. Dermatol. 43, S. 415 (1965)
- 14 BLANK I. H.
Penetration of low-molecular-weight alcohols
into skin
I. Effect of alcohol and type of vehicle
J. Invest. Dermatol. 43, S. 415 - 420 (1964)
- 15 BLANK I. H., SCHEUPLEIN R. J.
The epidermal barrier
aus ROOK A., CHAMPION R. H.
Progress in the biological sciences in relation
to dermatology
Cambridge University Press, London, S. 245 - 261
(1964)
- 16 BLANK I. H., SCHEUPLEIN R. J., Mac FARLANE J. D.
Mechanism of percutaneous absorption
III. The effect of temperature on the transport
of electrolytes across the skin
J. Invest. Dermatol. 49 (6), S. 582 (1967)

- 17 BLANK I. H., SCHEUPLEIN R. J.
 Transport into and within the skin
 Brit. J. Dermatol. 81, S. 4 - 10 (1969)

- 18 BROWN E. W., SCOTT W. O.
 The absorption of methylsalicylate by the human skin
 J. Pharmacol. Exp. Therap. 50 (32), S. 373 (1934)

- 19 BURGI E.
 Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte
 Springer Verlag, Berlin (1942)

- 20 CLENDENNING W. E., STOUGHTON R. B.
 Importance of aqua/lipid Keq for percutaneous
 absorption of weak electrolytes
 J. Invest. Dermatol. 39, S. 47 (1962)

- 21 DEETJEN P., BOYLAN J. W. und KRAMER K.
 Niere und Wasserhaushalt
 aus:
 GAUER, KRAMER, JUNG: Physiologie des Menschen
 Urban-Schwarzenberg Verlag, München-Berlin-Wien
 (1973)

- 22 DENGJEL T.
 Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß
 von Terpenen auf den Grundumsatz in
 thermo-indifferenten Bädern beim Menschen
 Diss. med. München 1977

- 23 DIRNAGL K.
 Verhandlungsbericht des 72. Kongresses der
 Deutschen Gesellschaft für physikalische Medizin
 Bad Homburg 1967
 Arch. physik. Ther., 20, S. 385 - 399 (1968)

- 24 DIRNAGL K.
 Diskussionsbeitrag in
 Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3 (1976)

- 25 DIRNAGL K. und DREXEL H.
Wirkungsmöglichkeiten der Inhaltsstoffe von
Heilwassern beim Bad
Ärztl. Forsch., 16, S. 513 - 522 (1962)

- 26 DREXEL H.
Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über
die Wirkung hydrotherapeutischer Anwendungen auf
Herz und Kreislauf und deren Konsequenzen für
die Praxis
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 1 (1973)

- 27 DREXEL H.
Diskussionsbeitrag in
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 1 (1973)

- 28 DREXEL H. und DIRNAGL K.
Die quantitative Erfassung der Aufnahme von
Quellinhaltsstoffen in die Haut und durch die Haut
Arch. physik. Ther., 15, S. 283 - 305 (1963)

- 29 DREXEL H. und DIRNAGL K.
Der Stoffaustausch durch die Haut unter hydro-
therapeutischen und badertherapeutischen Maßnahmen
Arch. physik. Ther., 20, S. 361 - 375 (1968)

- 30 EICHHOLTZ F.
Lehrbuch der Pharmakologie, S. 330 (1951)

- 31 EMMANOUEL D.
Bilanzuntersuchungen zur Imbibition der Haut
mit Wasser und in Wasser gelöster Stoffe
München, Diss. med. (1965)

- 32 ERHART, RUSCHIG
Arzneimittel, Bd. 1 - 5
Verlag Chemie, Weinheim
1. Auflage (1972)

- 33 FEY CH., LAMPERT H.
Hydrotherapie unter besonderer Berücksichtigung
der Kneipp'schen Wasserbehandlung
Verlag für physikalische Med., Heidelberg
2. Auflage (1969)
- 34 FRITSCH W. C., STOUGHTON R. B.
The effect of temperature and humidity on the
penetration of C 14 acetylsalicylic acid in
excised skin
J. Invest. Dermatol. 41, S. 307 (1967)
- 35 GILDEMEISTR E., HOFFMANN F.
Die ätherischen Öle
Akademie-Verlag, Berlin (1960)
- 36 GILLERT O.
Hydrotherapie und Balneotherapie in Theorie und
Praxis
aus: Theorie und Praxis der Krankengymnastik
Pflaum-Verlag München, 4. Auflage H. 5 (1971)
- 37 GLADTKE E., VON HATTINGBERG H. M.
Pharmakokinetik
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1973)
- 38 Mc GREESH A. H.
Percutaneous toxicity
Toxicol. Appl. Pharmacol. 7, S. 20 (1965)
- 39 GREIF S. und MICHL F.
Experimentelle Untersuchungen über die
Resorption terpenhaltiger Stoffe
Prakt. Arzt 11, S. 866 (1957)
- 40 HAUSCHILD
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig, S. 464 f
4. Auflage (1973)

- 41 HOLZHAUSER P.
Einfluß eines terpenhaltigen Zusatzes auf den
Gasstoffwechsel in thermoindifferenten Bädern
beim Menschen
Diss. med. München 1980
- 42 HUNNIUS C.
Pharmazeutisches Wörterbuch
Walter de Gruyter & Co., Berlin, 4. Auflage
S. 443, 479 (1966)
- 43 JARETZKY R.
Lehrbuch der Pharmakognosie
S. 289 (1949)
- 44 KAISER J. H.
Kneipp'sche Hydrotherapie, Balneotherapie .
Bad Wörishofen: Sanitas, 2. Auflage (1971)
- 45 KEIFFENHEIM D.
Blutspiegelverlauf von Cumarin bei Aufnahme
im Bad durch die Haut und durch Inhalation
Diss. med. München 1977
- 46 KLEINSCHMIDT J., DREXEL H., DIRNAGL K.
Chemische Bäderwirkung
Münchn. Med. Wochenschr., 115, S. 433 - 437
(1973)
- 47 KLINGMAN A. M.
The biology of the stratum corneum
aus: MONTAGNA, WILLIAM et al., The Epidermis
Academic Press, New York, S. 403 (1964)
- 48 KOOTEN J. W. VAN, MALI J. W. H.
The significance of sweat ducts in permeation
experiments on isolated cadaverous human skin
Dermatologica 132, Basel, S. 141 - 151 (1966)

- 49 KREWEL Werke
Gebrauchsinformation zu Pernionin® Bad
Eitorf (1981)
- 50 KUEMMERLE H. P. (Hrsg.)
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin-Wien
2. Auflage, S. 410 f (1973)
- 51 KUSCHINSKY G.
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
7. Auflage, S. 428 (1975)
- 52 KUSCHINSKY G.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
S. 371 (o. J.)
- 53 LEONHARDT H.
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie
des Menschen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
5. Auflage, S. 296 ff. (1977)
- 54 LIPPOLD B. C., TEUBNER A.
Einfluß verschiedener Salbengrundlagen auf
die Wirkung von Nicotinsäurebenzylester in
Lösungssalben
Pharmazeutische Industrie, 43, Nr. 11,
S. 1123 ff. (1981)
- 55 LUCAS D.
Zur Salicylsäurevergiftung im Säuglingsalter
Arch. Kinderheilkunde Jan. 71, S. 168 ff.
- 56 LUDERSCHMIDT D., PLEWIG G.
Die chronisch perkutane Salicylsäureintoxikation
Der Hautarzt 26
Springer Verlag, S. 643 f (1975)

- 57 MALKINSON F. D., KIRSCHENBAUM M. B.
Percutaneous absorption of C 14 labelled
triamcinolone acetonide
Arch. Derm. 88, S. 427 - 439, (1963)
- 58 MALTOLTSY A. G., et al.
Studies on the epidermal water barrier ...
J. Invest. Dermatol. 50, S. 19 (1968)
- 59 MARZULLI F. N.
Barriers to skin penetration
J. Invest. Dermatol. 39, S. 387 (1962)
- 60 MARZULLI F. N., CALLAHAN J. F., BROWN D. W. C.
Chemical structure and skin penetrating capacity
of a short series of organophosphates and
phosphoric acid
J. Invest. Dermatol. 44, S. 339 (1965)
- 61 MIDDLETON J. D.
Pathways of penetration of electrolytes through
stratum corneum
Brit. J. Dermatol. 81, S. 56 - 61 (1969)
- 62 MONTES L. F., DAY J. L. et al.
Ultrastructural changes in the horny layer
following local application of dimethylsulfoxide
J. Invest. Dermatol. 48, S. 184 (1967)
- 63 MÜLLER-LIMMROTH W.
Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über
die Einwirkung hydrotherapeutischer Maßnahmen
auf das limbische System und die Konsequenzen
für die Praxis
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther. Bd. 1
S. 143 - 136 (1976)
- 64 PHARMAINDEX:
Die Liste IV/74
Protax Verlagsgesellschaft, Neu Isenburg (1974)

- 65 PRATZEL H.
Der Stoffwechsel der Haut als Teil des
Gesamtstoffwechsels
Arch. physik. Ther., 20, S. 339 - 348 (1968)
- 66 PRATZEL H.
Zur Frage der perkutanen Wirkstoffpermeation
Arzneim.-Forsch., 22, S. 585 - 588 (1972)
- 67 PRATZEL H.
Haut und Wasser - biochemische und
biophysikalische Phänomene
Aus d. Inst. f. Med. Balneologie und
Klimatologie d. Univ. München (1975)
- 68 PRATZEL H.
Grundvorstellungen zur Hautresorption
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3
S. 116 - 124 (1976)
- 69 RING J.
Diskussionsbeitrag in
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3
S. 152 (1976)
- 70 RÖMMELT H.
Experimentelle Untersuchungen zur Resorption,
Verteilung und Ausscheidung von ätherischen
Ölen bei Anwendung als Badezusatz
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3
S. 125 - 130 (1976)
- 71 RÖMMELT H.
Pflanzliche Badezusätze
Internationaler Herbstkongreß für Ganzheitsmedizin
Velden (1977)
- 72 RÖMMELT H., ZUBER A., DIRNAGL K. und DREXEL H.
Zur Resorption von Terpenen aus Badezusätzen
Münchn. Med. Wochenschr., 116, S. 537 - 540
(1974)

- 73 RÖMPP H.
Chemie Lexikon
Franckh'sche Verlangshandlung, Stuttgart
3. Auflage, S. 587 f (1952)
- 74 ROTHMAN S.
Physiology and biochemistry of the skin
Chicago University Press, S. 26 - 59
Chicago 1954
- 75 SCHÄFER R., SCHÄFER W.
Die perkutane Resorption verschiedener Terpene
- Menthol, Campher, Limonen, Isobornylacetat,
 α -Pinen - aus Badezusätzen
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32 (I) Nr. 1
S. 56 - 58 (1982)
- 76 SCHEUPLEIN R. J.
Mechanisms of percutaneous adsorption
I. Routes of penetration and the influence of
solubility
J. Invest. Dermatol. 45, S. 334 (1966)
- 77 SCHEUPLEIN R. J.
Mechanism of percutaneous adsorption II ...
J. Invest. Dermatol. 48, S. 79 - 88 (1967)
- 78 STOUGHTON R. B., FRITSCH W.
Influence of DMSO on human percutaneous
adsorption
Arch. Dermatol. 90, S. 512 (1964)
- 79 STÜTTGEN G.
Die normale Haut und pathologische Physiologie
der Haut
Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
- 80 SCHWAB W. D.
Blutspiegelverlauf von Terpenen des Rosmarinöls
bei Aufnahme im Bad durch die Haut in Abhängigkeit
von der Badedauer
Diss. med. München 1982

- 81 TANDY Corporation
Handbuch zur TRS 80
Radio Shack Level II BASIC
- 82 TREGGAR R. T.
Physical functions of skin
Academic Press, London (1966)
- 83 WAHLBERG J. E.
'Disappearance measurements', a method for
studying percutaneous absorption of isotope-
labelled compounds emitting gamma-rays
Acta derm.-vener. 45, S. 397 - 414 (1965)
- 84 WAHLBERG J. E.
Skin clearance of iontophoretically administered
chromium (^{51}Cr) and sodium (^{22}Na) ions in guinea pigs
Acta derm.-vener. 50, S. 255 - 262 (1970)
- 85 WAHLBERG J. E.
Percutaneous Absorption
Curr. Probl. Derm., Vol. 5
Karger, Basel (1973)
- 86 WIRTH W., GLOXHUBER G.
Toxikologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
3. Auflage, S. 295 f (1981)
- 87 WÜTHRICH B., et al.
Perkutane Vergiftungen durch Resorcin,
Salicylsäure und weiße Präzipitatsalbe
Pharmaceutica Acta Helvetiae Vol. 45
S. 453 ff. (1970)

Herrn Professor Dr. med. H. Drexel danke ich für die Überlassung des Themas, für wertvolle Anregungen und die Arbeitsmöglichkeit am Institut für medizinische Balneologie und Klimatologie.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Diplomchemiker H. Römmelt für die stets intensive Unterstützung und die fachkundige Führung und Beratung, ohne die diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen wäre. Den Mitarbeitern des Instituts, insbesondere Herrn Dr. med. R. Erdl und Herrn A. Pfaller danke ich für die wertvolle, sachkundige Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.

Schließlich möchte ich mich bei den Krewel Werken in Eitorf recht herzlich bedanken für die großzügige Bereitstellung des Badezusatzes Pernionin®-Vollbad.

LEBENS LAUF

Robert Peter Michael Schalter
geboren am 5. April 1960 in München

Eltern: Peter und Katharina Schalter, geb. Lechner

1966 - 1970 Volksschule an der Berner Straße in München

1970 - 1979 Thomas-Mann-Gymnasium in München

27.6. 1979 Reifeprüfung

1979 - 1985 Studium der Zahnheilkunde an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

6.8 1985 Approbation als Zahnarzt

